



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“CARGA ECONÓMICA DE LA VARICELA EN MÉXICO”**

**TESIS**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

**INFECTOLOGÍA**

PRESENTA:  
**DR. SALIM KURI AYALA**

TUTORA DE TESIS:  
**DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA**



CIUDAD DE MÉXICO

2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**CARGA ECONÓMICA DE LA VARICELA EN MÉXICO**



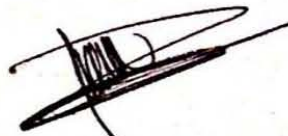
**DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



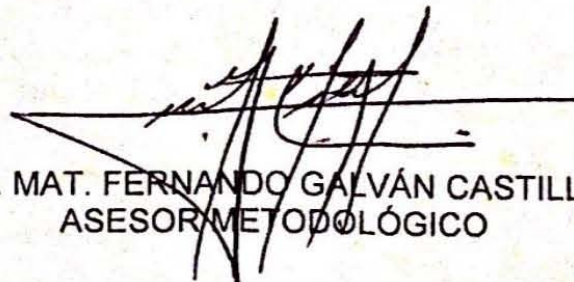
**DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA**



**DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA  
TUTORA DE TESIS**



**DRA. PATRICIA DEL CARMEN CRAVIOTO QUINTANA  
ASESOR METODOLÓGICO**



**FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO  
ASESOR METODOLÓGICO**

## ÍNDICE

ANTECEDENTES	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	24
JUSTIFICACION	25
OBJETIVOS	27
METODOLOGÍA	28
CONSIDERACIONES ÉTICAS	33
RESULTADOS	34
DISCUSIÓN	37
CONCLUSIÓN	40
REFERENCIAS	42
ANEXOS (TABLAS)	46

## **ANTECEDENTES**

### **INTRODUCCIÓN**

La varicela es una enfermedad cosmopolita de evolución generalmente benigna y por lo común sin complicaciones; en el caso de individuos inmunodeprimidos puede tener repercusiones graves, al grado de poder causar la muerte. <sup>1</sup>

El virus de varicela zoster produce dos enfermedades: la varicela, que resulta de la infección primaria del virus, y el herpes zoster, que se produce por su reactivación; es un virus del cual el ser humano es el único reservorio y fuente de infección. <sup>2</sup>

### **GENERALIDADES**

El virus varicela zoster es una alfa herpesvirus que infecta exclusivamente a los humanos. Después de la infección inicial, el virus permanece latente en los ganglios de la raíz dorsal de la médula espinal. La reactivación es común, especialmente en ancianos e inmunocomprometidos y la manifestación más frecuente es cutánea. <sup>3</sup>

El virus de varicela-zoster no tiene ningún reservorio animal. El virus se propaga en los cultivos de tejido embrionario humano y produce cuerpos de inclusión intranuclear característicos. Los cambios citopáticos son más focales y la diseminación es mucho más lenta que la producida por el HSV. El virus infeccioso se mantiene muy relacionado con la célula y la propagación serial se logra más

fácilmente mediante el paso de las células infectadas que por los líquidos de cultivo de tejido.

El mismo virus produce varicela y zoster. Las cepas virales provenientes de las vesículas de los pacientes con varicela o zoster no muestran ninguna variación genética importante. La inoculación del líquido de la vesícula de zoster en los niños produce varicela. <sup>4</sup>

## **DEFINICIÓN**

La varicela es una enfermedad leve, muy contagiosa, que afecta principalmente a los niños y que se caracteriza por una erupción vesicular generalizada de la piel y las mucosas. La enfermedad puede ser grave en los adultos y en los niños inmunodeprimidos. <sup>5</sup>

## **EPIDEMIOLOGÍA**

Se calcula que la incidencia anual en el mundo de la varicela va de 2 a 16 casos por 1,000 personas, la incidencia más elevada se observa en individuos menores de 15 años (1-3). La incidencia de la varicela se ve afectada por distintos factores que incluyen pero no se limitan a la edad, la inmunosupresión, y el clima (las epidemias anuales prevalecen más en climas templados), lo que resulta en una variación regional. En México, la tasa de incidencia anual de la varicela entre 2010 y 2014 fue de 1.74 a 2.92 casos por mil personas (6.21 a 10.6 por 1,000 infantes) (Tabla A) <sup>6</sup>

**Tabla A. Incidencia de varicela por año y por grupo de edad en México<sup>6</sup>**

Año	Tasa (/1,000 personas)	Grupo de Edad										
		<1	1-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-44	45-49	50-59	60-64	65+
2014	2.00	6.94	9.76	6.30	2.09	0.97	1.04	0.54	0.17	0.08	0.06	0.07
2013	1.74	6.21	8.25	5.14	1.86	0.92	0.95	0.51	0.14	0.09	0.07	0.06
2012	2.23	8.02	10.54	6.39	2.40	1.17	1.17	0.62	0.16	0.10	0.07	0.08
2011	2.92	10.60	14.69	8.92	3.15	1.64	1.62	0.88	0.20	0.13	0.09	0.12
2010	2.19	7.86	10.77	6.30	2.36	1.28	1.26	0.69	0.16	0.11	0.09	0.10

En América Latina la seroprevalencia en el grupo de menores de cinco años es cercana a 40% , lo que significa que hasta 60% de los niños en edad escolar son susceptibles; al cumplir los 10 años, 67% de ellos han estado expuestos al virus de varicela zoster, proporción que se incrementa a 85% a los 15 años.

Asimismo, aunque no se ha documentado debidamente, la incidencia de la varicela en embarazadas se estima entre 3 por 1 000 embarazos y 5 a 10 por 10 000 embarazos. Hoy se reconoce que este grupo de pacientes están en mayor riesgo de complicaciones cuando contrae el padecimiento, en comparación con las mujeres no gestantes, por lo cual se recomienda someterlas a vigilancia especial. De igual modo, son bien conocidas las repercusiones en el producto de la gestación (síndrome de varicela fetal y varicela neonatal), cuya incidencia respectiva es de 1 a 2% y de 17%. <sup>1</sup>

## **ETIOLOGÍA**

El agente causal es el virus varicela zoster que pertenece a la familia de los herpesvirus; los cuales son virus de gran tamaño. Tienen un centro de DNA bicatenario, en forma de un toroide, rodeado por una cubierta de proteína que

muestra una simetría icosaédrica y que tiene 162 capsómeros. La nucleocápside está rodeada por una envoltura que se deriva de la membrana nuclear de la célula infectada y contiene espigas de nucleoproteína viral de unos 8 nm de longitud. La estructura amorfa, a veces asimétrica, que se encuentra entre la cápside y la cubierta, se designa tegumento. La forma con envoltura mide 150 a 200 nm; el virión “desnudo”, 125 nm.

El virus se propaga en los cultivos de tejido embrionario humano y produce cuerpos de inclusión intranuclear característicos (fi g. 33-3B). Los cambios citopáticos son más focales y la diseminación es mucho más lenta que la producida por el HSV. El virus infeccioso se mantiene muy relacionado con la célula y la propagación serial se logra más fácilmente mediante el paso de las células infectadas que por los líquidos de cultivo de tejido. El mismo virus produce varicela y zoster. Las cepas virales provenientes de las vesículas de los pacientes con varicela o zoster no muestran ninguna variación genética importante. La inoculación del líquido de la vesícula de zoster en los niños produce varicela.<sup>7</sup>

## **FISIOPATOLOGÍA**

Este virus es altamente contagioso, con una tasa de ataque secundario del 85% en individuos susceptibles con pacientes infectados en la misma casa<sup>8</sup>. Frente a exposiciones menos prolongadas, como en salas de clases, la tasa de ataque es entre un 10 a un 35%.



La transmisión ocurre en hospederos susceptibles a través de contacto directo con el fluido de las vesículas de las lesiones cutáneas o, a diferencia de otros virus herpes, por contacto de gotitas de aerosol de secreción nasofaríngea de un individuo infectado. Las lesiones en la orofaringe son comunes y facilitan el contagio vía respiratoria <sup>9</sup>.

El periodo de incubación promedio es de 14 a 17 días, aunque puede variar entre 10 a 21 días.

La vía de infección es la mucosa de las vías respiratorias altas o la conjuntiva. Después de la replicación inicial en los ganglios linfáticos regionales, la viremia primaria disemina el virus y lleva a su replicación en el hígado y el bazo.

La viremia secundaria que afecta a las células mononucleares infectadas transporta el virus a la piel, donde sobreviene un exantema característico. El edema de las células epiteliales, la degeneración hidrópica y la acumulación de líquidos hísticos da por resultado la formación de vesículas.<sup>10</sup>

Las vesículas afectan a la dermis y la epidermis, con cambios que incluyen vasculitis de vaso pequeño, y fusión de células epiteliales formando células multinucleadas, que pueden tener inclusiones intranucleares eosinófilas.

A medida que evoluciona la enfermedad, el líquido de las vesículas se vuelve turbio debido al reclutamiento de leucocitos polimorfonucleares y a la presencia de

células degeneradas y fibrina. Esto se asocia con degeneración progresiva de las células epiteliales, aparición de espacios de líquido entre las células y aumento de las células infectadas en la base de la lesión. Por último, las vesículas se rompen y liberan su contenido líquido (que contiene virus infecciosos) o se resorben paulatinamente.<sup>11</sup>.

La inmunidad mediada por células frente al virus varicela zoster se desarrolla pronto, lo cual ha sido demostrado por la reducción de la placa del virus por linfocitos y monocitos; los títulos de anticuerpos IgM, IgG e IgA específicas se encuentran presentes cinco días después de la aparición clínica del padecimiento.

La presencia de los primeros constituye la respuesta inicial de los anticuerpos ante la enfermedad la cual va seguida de una respuesta de anticuerpos de clase IgG.

La IgA e IgM desaparecen en un lapso de 120 días, y las de clase IgG permanecen por tiempo indefinido, confiriéndole al individuo inmunidad a largo plazo y quizá para toda la vida; sin embargo, se han reportado segundos ataques de la enfermedad en sujetos con inmunidad humoral y mediada por células específica contra el virus de varicela zoster preexistente.<sup>12</sup>

Una característica que comparten todos los virus del herpes que después de la infección primaria el virus no es eliminado del organismo, sino que permanece latente en los ganglios de la raíz nerviosa dorsal cercanos a la médula espinal ya que el virus se disemina desde la piel a través de los nervios sensoriales que la

inervan. La reactivación del virus sucede en el 20% de los pacientes que se someten a un evento de inmunosupresión.<sup>13</sup>

## **CUADRO CLÍNICO**

La varicela asintomática es infrecuente. El periodo de incubación de la enfermedad típica es 10 a 21 días. Los síntomas más incipientes son el ataque al estado general y la fiebre, seguidos poco después de exantema, primero en el tronco y luego en la cara, las extremidades y la mucosa bucal y faríngea.

Aparecen vesículas nuevas sucesivas en conglomerados, de manera que pueden verse al mismo tiempo todas las etapas de máculas, pápulas, vesículas y costras.

Aunque se reconoce un periodo prodrómico en los niños, casi siempre es inexistente; cuando se presenta, dura de algunas horas a tres días, y se caracteriza por síntomas inespecíficos: fiebre por lo común baja, de alrededor de 38.6 °C y en algunos casos hasta 41 °C; malestar, letargo, falta de apetito, cefalalgia, disfagia leve y tos.<sup>14</sup>

El exantema, generalmente pruriginoso, evoluciona en el transcurso de la enfermedad. Inicialmente se presenta como máculas, que rápidamente se transforman en pápulas y luego vesículas. El paso de maculopápulas a vesículas se produce en cuestión de horas a días. Esas lesiones pueden generar pústulas, que luego dan origen a lesiones costrosas. Es característico de la varicela que se presenten lesiones en diferentes estadios de evolución.<sup>15</sup>

Es característico de la varicela el polimorfismo lesional regional; esto se debe a que las lesiones aparecen en brotes sucesivos en relación con la viremia, por lo cual se encuentran en distintas etapas evolutivas; el tiempo de su evolución de pápula a costra varía entre 8 y 12 h. El exantema se desarrolla en 1 a 6 días, es pruriginoso, aparece al principio en el cuero cabelludo y se disemina por todo hacia la cara y el tronco, y al final a las extremidades, con la característica distribución centripeta del padecimiento. Por lo general, las costras suelen desprenderse una semana después de iniciado el exantema y dejan una zona rosada, deprimida y totalmente despigmentada, que puede permanecer así por varias semanas, hasta que se regeneran por completo las células epiteliales.<sup>16</sup>

Las lesiones cutáneas de zoster son histopatológicamente idénticas a las de la varicela. Asimismo, hay una inflamación aguda de los nervios sensoriales y los ganglios. A menudo solamente un ganglio puede estar afectado. Por regla general, la distribución de las lesiones en la piel corresponde con las zonas de inervación de un ganglio de la raíz dorsal individual.<sup>1</sup>

Son afectados muy a menudo el tronco, la cabeza y el cuello y la división oftálmica del nervio trigémino resulta afectada en 10 a 15% de los casos. La complicación más frecuente de zoster en los ancianos es la neuralgia posherpética, dolor prolongado que puede continuar durante meses. Es muy frecuente después del zoster oftálmico. La afectación visceral, sobre todo la neumonía, es causa de

muerte que ocurre en los pacientes inmunodeprimidos con zoster (<1% de los pacientes) <sup>17</sup>

En infecciones maternas producidas antes de las 24 semanas de gestación, se ha detectado transmisión vertical en un 24%, y en un 8% de los casos confirmados virológicamente en la madre pero eso no significa necesariamente repercusión clínica en el feto. <sup>18</sup>

Puede producirse muerte fetal, retraso del crecimiento intrauterino, bajo peso y posible prematuridad. El 30% de los niños afectados mueren en los primeros meses. La piel es el órgano más frecuentemente afectado (72-76%), con lesiones cicatriciales, deprimidas, hiper o hipopigmentadas y con distribución según dermatomas. <sup>19</sup>

En sistema nervioso (48-62%): existe afinidad del virus por el sistema nervioso central (SNC), periférico y autonómico. A nivel del SNC puede producirse prosencefalia, disgenesia, atrofia cortical, microcefalia, convulsiones y retraso mental. <sup>20</sup>

Alteraciones en ojos (44-53%) con microftalmia, corioretinitis, catarata, síndrome de Horner, ptosis, nistagmus, anisocoria y atrofia óptica. Presentan alteraciones musculares (19-24%) y esqueléticas (44-72%) con hipoplasia de músculos y huesos y ausencia o malformación de dedos que podrían ser secundarias a la denervación de los miembros. <sup>21</sup>

Presentan también retraso del crecimiento intrauterino (22%) y bajo peso, alteraciones gástricas (15-20%), génitourinarias (12%), cardiovasculares (8%) y de otros órganos (13%) con calcificaciones principalmente en el hígado y el abdomen debido a necrosis focal. También se ha descrito hidrops fetal así como retraso en el desarrollo en el 12%.<sup>22</sup>

Si la varicela materna aparece a partir del 3º día posparto es poco probable que el feto haya estado expuesto a la viremia materna, por lo que si aparece infección en el recién nacido su mecanismo de contagio es postnatal (vía respiratoria o de contacto) y la clínica suele ser leve y de aparición tardía (pasados los 15 primeros días de vida) El rash por varicela neonatal puede ser atípico, por lo que hay que vigilar la aparición de cualquier tipo de exantema en un niño con riesgo de varicela perinatal. Hay que realizar el diagnóstico diferencial con la infección diseminada por VHS tipo 1 y tipo 2.<sup>23</sup>

## **COMPLICACIONES**

Las complicaciones se presentan en 5 a 10% de los casos de varicela, son efecto de la acción directa del virus, por mecanismos inmunitarios o por sobreinfección bacteriana. Pueden clasificarse en cutáneas, viscerales, neurológicas y síndrome de Reye, y ocurren antes, durante o después de la erupción cutánea; son más graves en pacientes inmunodeprimidos, recién nacidos, adolescentes y adultos.

Estos últimos tienen una probabilidad 25 veces mayor de desarrollar complicaciones que los niños; se calcula que 26.7 adultos se hospitalizan por neumonitis, y 3.3 por encefalitis por cada 10 000 000 de casos de varicela. Otras complicaciones menos frecuentes son otitis media, estomatitis, sinovitis, queratitis, conjuntivitis y hepatitis. <sup>1</sup>

En Estados Unidos, el 82 % de las hospitalizaciones por varicela ocurren en niños menores de 15 años, grupo en el que se presenta el 90 % de los casos de la enfermedad; en los adultos mayores de 20 años la hospitalización corresponde al 13,5 % del total de ingresos, para un porcentaje de incidencia de sólo el 2 % de todos los casos de varicela.

Las complicaciones más frecuentes en los niños previamente sanos son las sobreinfecciones o infecciones bacterianas secundarias. Las infecciones de origen cutáneo son las más comunes y a veces pueden ser el foco inicial de un proceso bacteriémico o séptico, o de un síndrome mediado por toxinas estafilocócicas o estreptocócicas. El segundo lugar corresponde a las infecciones pulmonares (neumonía y pleuroneumonía). *S. pyogenes* y *S. pneumoniae* son los principales microorganismos causantes de estas sobreinfecciones en el curso de la varicela. Las complicaciones más frecuentes en los niños inmunodeprimidos y en los adultos están causadas principalmente por el propio VVZ. En estos pacientes el virus puede originar una forma clínica, la varicela diseminada, que cursa con afectación pulmonar, hepática y neurológica, y con coagulación intravascular

diseminada (forma hemorrágica) y se acompaña de la aparición de nuevos brotes de lesiones cutáneas (varicela progresiva).<sup>24</sup>

Las infecciones cutáneas bacterianas secundarias, desde la localización más superficial, la impetiginización del exantema, hasta la más profunda, la fascitis necrosante, son las más frecuentes y originan, a veces, bacteriemia, escarlatina o sepsis que pueden producir neumonía, empiema, artritis u osteomielitis.. Las formas clínicas de sobreinfección cutánea son muy polimorfas: impétigo, linfadenitis, erisipela, absceso, flemón, celulitis, ectima y fascitis necrosante. El estreptococo betahemolítico del grupo A y *S. aureus*, en forma aislada o combinada, son los microorganismos que se aíslan con más frecuencia en estas infecciones.<sup>25</sup>

Las siguientes son complicaciones menos comunes: meningitis aséptica con fiebre, cefalalgia y meningismo; mielitis transversa, convulsiones febriles, síndromes de Guillain-Barré y de Ramsay-Hunt, parálisis de Bell y deshidratación. El líquido cefalorraquídeo (LCR) en niños con varicela y enfermedad del sistema nervioso central suele mostrar pleocitosis a expensas de linfocitos (< 100 células), un incremento leve a moderado de proteínas (< 200 mg) y una glucosa normal o ligeramente baja; los exámenes de laboratorio podrían no mostrar anomalías, aun cuando el paciente tenga manifestaciones encefálicas. El electroencefalograma muestra anormalidades difusas.<sup>26</sup>



La mortalidad por estas complicaciones neurológicas de la varicela en niños sanos se considera del orden del 5 al 25%, pero esto no necesariamente refleja la incidencia real, ya que los estudios realizados afectan también a niños inmunodeprimidos o con síndrome de Reye. Cerca de 15% de los sobrevivientes con encefalitis presentan morbilidad a largo plazo.

## **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de la varicela es fundamentalmente clínico. En caso de requerirse la confirmación de laboratorio, como en el caso de pacientes inmunosuprimidos, el líquido vesicular puede utilizarse para identificar el VVZ por técnicas de inmunofluorescencia.<sup>3</sup>

En los frotis teñidos de descamación o exudado de la base de las vesículas (frotis de Tzanck), se observan células gigantes multinucleadas. Éstas no se encuentran en las vesículas no herpéticas. Se pueden demostrar antígenos virales intracelulares mediante tinción inmunofluorescente de frotis similares.<sup>5</sup>

Los procedimientos diagnósticos rápidos son clínicamente útiles para el virus de la varicela-zoster. Se pueden detectar antígenos específicos del virus o DNA viral en el líquido de la vesícula, en descamación de la piel o en material de biopsia. Los herpesvirus pueden diferenciarse de los poxvirus por el aspecto morfológico de las partículas en los líquidos de la vesícula analizados mediante microscopía electrónica.

Entre los múltiples métodos existentes, los más utilizados son la fijación de complemento, la medición indirecta de anticuerpos fluorescentes, la neutralización, los anticuerpos fluorescentes contra antígenos de membrana, la hemaglutinación indirecta, la hemaglutinación inmunoaderente, la aglutinación en látex, el radioinmunoanálisis y el análisis de inmunoabsorbencia ligado a enzima (ELISA).<sup>27</sup>

La técnica de PCR es una de las más utilizadas como método de amplificación genómica; tiene la ventaja de que puede ser única o múltiple, es decir puede detectar la presencia del genoma de un solo virus o varios de ellos, de la misma familia (ej. herpesvirus) o familias distintas. La PCR utilizada en este estudio es lo que se denomina PCR multiplex o nested y permite detectar de forma simultánea varios virus diferentes pertenecientes a la familia Herpesviridae.<sup>27</sup>

Se la considera como la técnica “gold standard” con la que deben compararse otras técnicas diagnósticas, ésta ha demostrado no sólo la máxima sensibilidad diagnóstica; sino también la máxima especificidad al utilizar cebadores diseñados especialmente para los virus que desea amplificar.

El virus se puede aislar del líquido vesicular en las primeras etapas de la evolución de la enfermedad utilizando cultivos de células humanas durante tres a siete días. El virus de varicela zoster en el líquido de la vesícula es muy lábil y se deben inocular con rapidez los cultivos celulares. Es posible detectar una elevación del título de anticuerpo específico en el suero del paciente mediante diversas pruebas, como el anticuerpo fluorescente y el enzimoimmunoanálisis. La selección del

análisis dependerá del propósito de la prueba y de los recursos de laboratorio disponibles. Es importante la inmunidad mediada por células, pero es difícil demostrarla.<sup>4</sup>

## **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Se basa fundamentalmente en la diferenciación respecto a otros padecimientos exantemáticos, que se manifiestan predominantemente por la formación de vesículas. Entre los más importantes están: infección por virus Coxsackie; escabiasis, impétigo, prurigo por insectos.<sup>28</sup>

## **TRATAMIENTO**

En la actualidad existen dos clases de tratamiento para la varicela, el primero de los cuales se utiliza predominantemente en individuos inmunodeprimidos: antivirales, tratamiento sintomático.

Aciclovir es el antiviral de uso más extendido en varicela. Como, análogo de nucleósido (similar a la guanósina), es incorporado por la ADN polimerasa a la cadena de ADN en síntesis durante la replicación del genoma viral, con lo que ocurre una detención de la replicación.<sup>29</sup>

Es administrado como una prodroga y debe fosforilarse tres veces para convertirse en un producto activo; la primera fosforilación la efectúa la timidina quinasa viral, posteriormente es doblemente fosforilado por kinasas propias del hospedero.<sup>30</sup>

Existen compuestos derivados de aciclovir: valaciclovir y famciclovir, cuyo espectro y mecanismo de acción son similares al fármaco original, pero con mejor biodisponibilidad, lo que permite el uso en menores dosis y mayor espaciamiento

Aciclovir está indicado en todos los sujetos con mayor riesgo de desarrollar varicela moderada a severa; estos grupos comprenden:

Pacientes inmunocomprometidos. Deben ser tratados con aciclovir por vía parenteral, lo más precozmente posible, siendo máxima su eficacia si el tratamiento comienza antes de 24 a 48 horas de aparecer el exantema. Sin embargo, dado que en los inmunocomprometidos de la vertiente celular del sistema inmune la replicación viral es más prolongada, se recomienda iniciar aciclovir cualquier sea el grado de avance de la enfermedad. La dosis recomendada es: 10 mg /kg dosis cada 8 horas (30 mg/kg/día) o 500 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal cada 8 horas (1.500 mg/m<sup>2</sup> día), durante 7 a 10 días por vía intravenosa.<sup>31</sup>

En caso de fiebre, se recomienda su control por medios físicos; si se emplean antipiréticos es necesario recordar que no deben utilizarse derivados del ácido acetilsalicílico.<sup>1</sup>

## PREVENCIÓN

Se dispone de una vacuna contra la varicela de virus vivos atenuados. En la época previa a la vacuna, la varicela era causa de casi cuatro millones de enfermedades, 11 000 hospitalizaciones y 100 defunciones por año en Estados Unidos. Desde el advenimiento de la vacuna en 1995, ha habido una reducción constante en la incidencia de la varicela; sin embargo, los brotes epidémicos de varicela siguen presentándose en niños escolares, pues algunos niños no son vacunados y la vacuna tiene una eficacia de 80 a 85% en las personas vacunadas.<sup>32</sup>

La vacuna anti-varicela contiene virus vivo atenuado y ha sido producida a partir de la cepa Oka recuperada de un paciente que llevaba ese nombre. Se licenció en Japón en 1984 y en E.U.A. en 1995. La inmunogenicidad de esta vacuna es elevada, principalmente en niños entre 1 y 12 años, quienes presentan seroconversión en más de 95% luego de una dosis. Los jóvenes sobre 12 años y los adultos presentan tasas menores de seroconversión, por lo que requieren de dos dosis, espaciadas por 4 semanas entre sí. La eficacia global de la vacuna es de aproximadamente 85 a 90% y contra enfermedad moderada a grave, de 95 a 100%. Es una vacuna bien tolerada, con baja frecuencia de efectos adversos. Ocasionalmente puede producir rash; en forma muy esporádica se ha descrito transmisión del virus vacuna, pero los casos así adquiridos han sido muy atenuados. Alrededor de 10 a 15% de los niños vacunados contra varicela pueden presentar la enfermedad tras una exposición natural; sin embargo, esta enfermedad suele ser atenuada. Durante los últimos años se ha visto que la varicela en niños vacunados ocurre con mayor frecuencia si la inmunización

artificial se efectuó antes de los 14 meses de vida, situación que se acrecienta con el transcurso de los años. Las fallas son mucho menos frecuentes en individuos que reciben dos dosis.<sup>33</sup>

Varivax es una vacuna atenuada viva contra el VZV muy eficaz que tiene una duración de protección de hasta 10 años.<sup>34</sup> En pruebas clínicas, se ha demostrado que la eficacia de una sola dosis de la vacuna muestra un rango de 70% a >95%. Por lo general Varivax es segura, aunque se puede presentar la enfermedad a pesar de la vacuna. Sin embargo, esta enfermedad es generalmente más leve con menos lesiones y menos síntomas generales.<sup>35</sup>

Por ser una vacuna que contiene un virus vivo atenuado, está contraindicada en los sujetos inmunocomprometidos de la vertiente celular y en la mujer embarazada. Por el contrario, se puede administrar en sujetos con deficiencias de la inmunidad humoral, en infección por VIH asintomática y en niños con leucemia linfática aguda (siempre y cuando estén en remisión de su enfermedad de base durante al menos un año y que tengan un recuento de linfocitos  $> 700/\text{mm}^3$  y plaquetas  $> 100.000/\text{mm}^3$ ). Se recomienda no administrar salicilatos durante las 6 semanas siguientes a la vacunación, por el riesgo teórico de desarrollar un síndrome de Reye. Se recomienda postponer la vacunación en sujetos que están cursando con una enfermedad aguda febril, y en personas que han recibido inmunoglobulinas (lapsos recomendados similares a los indicados para vacuna anti sarampión, que dependen del preparado y de la vía de administración) o dosis altas de corticosteroides por más de 14 días.<sup>36</sup>

En la era prevacunal; la varicela en EUA era endémica. 90% de los casos ocurren en menores de 15 años, entre el 30-40% ocurre en niños de 1-4 años. En el 2006 existían casos de varicela en pacientes vacunados por lo cual en 2010 se indicó la vacunación en 2 dosis. El riesgo de padecer Herpes Zoster en E.U.A es de 32% y del 50% estimado para la edad de 85 años. <sup>37</sup>

Está recomendada para aquellos sin evidencia de inmunidad para varicela y que hayan sido expuestos. 70-100% efectividad 3-5 días post\_exposición. Más de 5 días post\_exposición no hay efectividad sin embargo provee inmunidad. En caso de brote debe aplicarse obligatoriamente a aquellos que solo tienen una dosis de la vacuna. <sup>38</sup>

La implementación de programas de inmunización infantil de rutina ha dado como resultado una reducción importante en la morbilidad y la mortalidad relacionada con la varicela. <sup>39</sup>

En los Estados Unidos, desde la introducción del programa de vacunación contra la varicela, la tasa de mortalidad por varicela se redujo de 0.41 por millón de individuos (programa pre-vacunación) a 0.05 por millón de individuos (programa post-vacunación), las hospitalizaciones debidas a la varicela se redujeron en un 88% y las visitas ambulatorias en un 59%. <sup>40</sup>

De igual manera, en Canadá, la vacunación con fondos públicos dio como resultado la reducción en las tasas de hospitalización, el uso de la sala de urgencia, y las visitas al consultorio en un 53%, 43%, y 45%, respectivamente. <sup>41</sup>

La globulina y del título alto de anticuerpo contra el virus de varicela-zoster (inmunoglobulina de varicela-zoster) se puede utilizar para prevenir la aparición de la enfermedad de los pacientes expuestos a la varicela que tienen un riesgo elevado de presentar enfermedad grave. No tiene ninguna utilidad terapéutica una vez que ha comenzado la varicela. La inmunoglobulina estándar carece de valor debido al bajo título de anticuerpos de varicela. <sup>1</sup>

Es inmunoglobulina G purificada preparada de plasma (con altos niveles de anticuerpos) la cual se administra IM en: pacientes inmunocomprometidos, en neonatos hijos de madres con varicela (5 días antes del parto y 2 días posterior a éste) en neonatos pretérmino (28 SDG) expuestos a varicela de madres sin evidencia de inmunidad, en mujeres embarazadas expuestas.



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

A nivel mundial la inmunización infantil de rutina ha reducido la incidencia de la enfermedad, las complicaciones, hospitalizaciones y muertes en los niños y en la población general, lo que indica una fuerte inmunidad de grupo. En México no se cuenta con estudios epidemiológicos específicos sobre la prevalencia e incidencia de las complicaciones de la varicela ni los días de hospitalización que permanecen como parte del tratamiento de las complicaciones. Además de que no se puede tener una comparación debido a que no se cuenta con esta vacuna como parte de la cartilla básica de vacunación para conocer el impacto que tendría en nuestra población.

Es por esto que en el presente estudio se realizará un análisis de costos con referente al tratamiento de varicela en los niños que ameritaron hospitalización, para evaluar esa carga económica y correlacionar la cobertura de vacunación en nuestro país con las complicaciones presentadas.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la carga económica de varicela en pacientes hospitalizados del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de varicela de enero 2006 a junio 2017?

## **JUSTIFICACION**

La varicela es un problema serio de salud pública en México, como en otras partes del mundo. De acuerdo a la Secretaría de Salud de México, para agosto del 2015, la tasa de incidencia de la varicela en los grupos de edad <1, 1-4, y 5-14 fue de 16.56, 24.70, y 20.17 casos por 1,000 personas, respectivamente.

A pesar de que las vacunas vivas atenuadas de VZV han demostrado ser seguras y efectivas para prevenir la varicela y de que los datos de estudios anteriores de diversos países han demostrado que la implementación de programas infantiles de inmunización de rutina son efectivos para reducir en mucho la morbilidad y la mortalidad asociada a la varicela, ésta no se incluye en el programa de inmunización pública en México. La vacuna contra la varicela se aprobó por primera vez en México en el año 2000 y a partir de 2014 se cuenta con cinco vacunas (Varivax, Varilrix, Okavax, ProQuad, y Priorix Tetra); sin embargo, su uso está restringido a la práctica médica privada o a niños que tienen un trasplante de médula ósea, a pesar de que se recomienda para pacientes pediátricos en la guía de la práctica clínica de la Secretaría de Salud. Aunque no se cuenta con registros oficiales de la cobertura de vacunación, se calcula que el 1-2% de los niños fueron vacunados contra el VZV en México antes del 2012, principalmente en las ciudades grandes y por pediatras privados; las ventas de Varivax en México en años recientes indican la posibilidad de una cobertura más amplia. Sin embargo, los estudios epidemiológicos que cuantifican la carga de enfermedad asociada con la varicela son limitados. La decisión de introducir una nueva vacuna en el programa nacional de inmunización no sólo se toma con base en los datos

científicos sino que también está influida por el costo-efectividad predicho y por la percepción pública y política.

El objetivo de este estudio de observación retrospectiva es evaluar la carga de enfermedades asociadas con la varicela, incluyendo el uso de recursos de cuidados para la salud entre los pacientes hospitalizados, y para caracterizar la morbilidad asociada. Los datos generados, además de proporcionar evidencia local de la necesidad médica que podría contrarrestarse con la vacunación, proporcionará datos que se usaran para generar modelos económicos de salud y análisis costo-efectividad de las intervenciones de la varicela para informar a los hacedores de políticas. Dado este objetivo y al hecho de que los modelos económicos incluyen análisis de sensibilidad, los cálculos de precisión del estudio pueden no necesariamente ser de primordial importancia, sino, más bien el enfoque se encuentra en la generación rápida de datos locales representativos. Debido a la falta de dichos datos en este momento, los datos generados en un país pueden tener aplicación en otros países con condiciones geográficas y con circunstancias epidemiológicas/económicas similares, cumpliendo así una necesidad importante.

## **OBJETIVOS**

1. Describir la utilización de recursos en salud entre los pacientes con varicela.
2. Describir los costos en salud entre pacientes con varicela.
3. Describir la frecuencia de las complicaciones provocadas por la varicela

## **METODOLOGÍA**

El presente será un estudio observacional multicéntrico que aplica el diseño de la revisión retrospectiva de los expedientes clínicos para evaluar la carga de las enfermedades asociadas con la varicela.

A fin de capturar la variación temporal de los diagnósticos de la varicela y para evitar sólo reunir datos durante los años de brotes debido a la naturaleza cíclica y de temporada de la varicela, la selección de los pacientes se hará durante un periodo de 10 años antes de iniciar el estudio. La fecha del primer diagnóstico de varicela (infección primaria) se definirá como la fecha índice. En cada uno de los pacientes, el periodo de observación será de la fecha índice hasta que se resuelva la enfermedad o hasta la fecha del último contacto por su varicela en caso de que no se cuente con la fecha de resolución. Los datos se extraerán de pacientes hospitalizados por su varicela.

Los pacientes deben cumplir con todos los criterios de inclusión para ser elegibles para el estudio:

1. El paciente tiene un diagnóstico primario de varicela;
  - a. La fecha del diagnóstico y de la resolución debe ser anterior a la fecha del inicio del estudio; si no se cuenta con la fecha de la resolución, la fecha del diagnóstico debe ser al menos de 60 días antes del inicio del estudio.

2. El paciente tenía de 0 a 17 años de edad, inclusive, al momento del diagnóstico de la varicela primaria;

En los últimos cinco años y debido a su varicela primaria los pacientes:

- Ingresaron al hospital, o;
- Fueron a una clínica para pacientes externos / al departamento de un hospital y el resultado de la visita fue su ingreso al hospital.
- Fueron a Urgencias y el resultado de la visita fue su ingreso al hospital.

Los pacientes que cumplan con cualquiera de los criterios siguientes no serán elegibles para el estudio:

1. El paciente tuvo un diagnóstico de Herpes Zoster (HZ);
2. El paciente fue vacunado antes contra la varicela;
3. El paciente tiene un diagnóstico de varicela después de haber recibido la vacuna contra la varicela;
4. Segundo caso de varicela documentado.
5. Datos incompletos en el expediente

El presente será meramente un estudio basado en la observación para evaluar la carga de las enfermedades asociadas con la varicela. No se evaluará ninguna intervención específica. Todos los pacientes en el grupo tendrán un diagnóstico de varicela primaria. La duración de la exposición será desde el momento del primer

diagnóstico de varicela hasta la resolución de la enfermedad o hasta la fecha del último contacto por su varicela en caso de no contar con la fecha de resolución.

### **Exposición**

El presente será meramente un estudio basado en la observación para evaluar la carga de las enfermedades asociadas con la varicela. No se evaluará ninguna intervención específica. Todos los pacientes en el grupo tendrán un diagnóstico de varicela primaria. La duración de la exposición será desde el momento del primer diagnóstico de varicela hasta la resolución de la enfermedad o hasta la fecha del último contacto por su varicela en caso de no contar con la fecha de resolución.

### **Uso de los recursos en salud**

La cantidad, la frecuencia de uso, o la duración de los recursos en salud usados para la varicela y para las complicaciones relacionadas con la varicela incluyen, sin limitarse a, lo siguiente:

### **Tipo de uso de recursos en salud**

Número de hospitalizaciones

Duración de la hospitalización

Número de medicamentos recetados

Número de análisis / procedimientos

## **Complicaciones**

- Osteomielitis aguda
- Artritis séptica
- Cerebelitis
- Queratoconjuntivitis
- Hepatitis
- Nefritis
- Deshidratación
- Dolor severo
- Trastorno en la coagulación
- Otro (especifique)

Además de las complicaciones clínicas, también se recabará información acerca de muertes; sin embargo, dada la baja incidencia de muertes reportada en la literatura por casos de varicela, y en el caso poco probable de que se observe una muerte, estos resultados se deben interpretar con cautela.

## **Costos**

Los costos directos se calcularán con base en el uso de los recursos en salud antes mencionados y en los costos por unidad correspondientes descritos en la sección Análisis Estadístico (sección 7.1.1).



## **Covariables**

### **Características demográficas**

Las características sociodemográficas del paciente al momento de la infección de varicela primaria se recabarán como sigue:

- Edad
- Sexo
- Peso y altura
- Área de residencia (rural vs. urbana)

### **Directrices de las características clínicas**

El investigador o el designado calificado registrarán la información clínica siguiente extraída del expediente clínico del paciente:

- Historia clínica significativa según se mencionó en la misma:
- VIH / SIDA
- Inmunodeficiencia congénita
- Cáncer
- Tratamiento con esteroides durante más de dos semanas
- Otra condición inmuno específica (especifique)
- Otra condición (especifique)
- Exposición al VZV antes del momento de la infección de varicela primaria

- Número máximo de lesiones en la piel durante la erupción al momento de la infección de varicela primaria (por ejemplo, <50, 50-249, 250-500, >500)
  
- Fecha del diagnóstico de varicela

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El presente protocolo fue diseñado observando los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecido en las normas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre 1975, la 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 y la 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, octubre 2000.

También durante la realización del presente protocolo se observaron de manera cuidadosa las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en ejercicio de la facultad que confiere al Ejecutivo Federal la fracción I del Artículo 89 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos y con fundamento en el Capítulo III, Artículo 34 donde se marcan las disposiciones generales de ética que deben cumplirse en toda investigación en seres humanos menores de edad.

Se solicitaron los expedientes médicos con el archivo de expediente clínico de acuerdo a las normas indicadas en el Instituto Nacional de Pediatría, los datos que se obtengan serán confidenciales.

## **RESULTADOS**

Se revisaron un total de 210 historias clínicas de pacientes entre 0 y 19 años de edad, hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de varicela, de los cuales 94 cumplieron con los criterios de inclusión, de éstos el 43.6% (n=41) fueron del sexo femenino y 56.4% (n=53) del sexo masculino con una razón hombre:mujer de 1.3:1; la media de edad de los pacientes estudiados fue de 6.18 con una desviación estándar de +/- 4.45 años es decir, que la muestra incluyó niños desde un mes hasta 16 años 7 meses. (Tabla 1).

En relación a la procedencia de los niños estudiados el 93.6% provenían de áreas urbanas y el resto de zonas rurales del país y ningún caso recibió vacuna; sólo en el 27.7% se documentó antecedente de contacto, el 16% fue en el hogar, seguido de 4.3% en la escuela y 3.2% fueron casos intrahospitalarios mientras que en el 4.2% no se especifica el lugar del contacto.

El 36.2% (n=34) de los niños estudiados fueron sanos, 21.4% (n=21) tenían un padecimiento oncológico principalmente leucemia, 22.9% (n=21) cursaba con algún tipo de inmunodeficiencia, 17 de tipo secundario y 4 de tipo primario, 8.6% (n=8) presentaba un padecimiento neurológico y 10.9% (n=10) otros padecimientos. (Tabla 2a y Tabla 2b).

La media del tiempo entre el inicio de síntomas y la hospitalización fue de 4.54 días aunque el 53.3% de los casos se hospitalizaron en los primeros tres días y 4 (4.25%) pacientes adquirieron la varicela de forma intrahospitalaria y el 58% (n=36) de toda la muestra estudiada presentaron lesiones generalizadas a todo el cuerpo.

La mediana de estancia hospitalaria fue de 8 días con un mínimo de uno y un máximo de 48 días; se presentó el fallecimiento de un niño de 5 años 11 meses por choque tóxico que ingresó por varicela impetiginizada.

Al analizar las complicaciones que presentaron los pacientes se encontró que las más frecuentes fueron las de piel y tejidos blandos 23.5% (n=22), seguidas de patologías sistémicas 11.9% (n=11), cuadros neurológicos 7.6% (n=7), afecciones respiratorias 6.3% (n=6) y dos casos de varicela hemorrágica 2.1%, el 48.6% (n=46) de los casos no presentó complicaciones. Estratificando por grupo étnico, las complicaciones se presentan en la Tabla 3.

Se analizaron los costos directos totales de la atención a los pacientes con varicela en un hospital pediátrico público de tercer nivel de atención de la Ciudad de México en donde la media fue de \$37,176.97 MNX y mediana fue de \$29,734.56 MNX (Q1: \$22,058.10; Q3: \$38,901.42 MNX). La media de los costos directos totales en un hospital privado fue de \$156,852.68 MNX y la mediana de \$105,433.10 MNX (Q1:\$81,790.35; Q3:\$148,150.98 MNX).

La media de costos directos totales de los pacientes con varicela complicada en el hospital público fue de \$46,755.62 MNX y la mediana de \$34,525.90 MNX (Q1: \$24,188.75; Q3: \$63,800.44 MNX). La media de los costos directos totales en un hospital privado fue de \$213,408.27 MNX y la mediana de \$131,290.72 MNX (Q1: \$95,985.46; Q3: \$322,709.62 MNX).

La media de los costos directos totales de los pacientes con varicela que eran previamente sanos en un hospital público fue de \$39,363.63 MNX y la mediana de \$30,335.80 MNX (Q1: \$20,221.14; Q3: \$56,026.91 MNX). La media de los costos directos totales en un hospital privado fue de \$186,047.33 y la mediana \$116,894.90 (Q1: \$68,010.14; Q3: \$272,941.00 MNX).

La media de los costos directos totales de los pacientes con varicela que presentaron comorbilidad en un hospital público fue de \$35,974.31 MNX y la mediana de \$29,670.51 MNX (Q1: \$23,834.25; Q3: \$37,476.48 MNX). La media de los costos directos totales en un hospital privado fue de \$140,795.62 y la mediana \$104,265.98 (Q1: \$86,298.00; Q3: \$145,129.71 MNX).

Con la finalidad de comparar los costos directos totales de los pacientes con varicela sin comorbilidad (previamente sanos) entre un hospital público y un privado se realizó una prueba de t para muestras relacionadas cuyos resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas con una  $p=0.000$  así mismo, se comparó el costo directo total de los niños con varicela y comorbilidad para

ambos tipos de hospitales con la misma prueba de t para muestras relacionadas y en ésta comparación también se encontraron diferencias estadísticamente significativas con una  $p=0,000$ .

Finalmente, para describir la utilización de recursos en salud invertidos en los pacientes con varicela hospitalizados en hospital público vs. un privado, en las Tablas 4, 5 y 6 se presentan los resultados de los costos de atención médica estratificados de acuerdo a médico tratante, médico residente, costos de hospitalización, de estudios de laboratorio e imagen así como procedimientos y tratamiento empleados.

## **DISCUSIÓN**

La varicela es una enfermedad infecciosa prevalente en México, de alta contagiosidad y con brotes epidémicos cíclicos que se presentan cada tres a cinco años. En el presente estudio se encontró que por cada 1.3 hombres hospitalizados por varicela había una mujer hospitalizada por el mismo diagnóstico. En los pacientes estudiados se reportó una media de edad de 6.18 años, semejante a lo encontrado en estudios realizados por Castillo Díaz y cols., en el Perú, en Colombia el estudio de Alvis-Guzmán y cols., y en México el estudio de Vázquez Rivera y cols. Nueve de cada diez pacientes provenían de áreas urbanas de México muy probablemente por tratarse de un hospital de tercer nivel ubicado en la Ciudad de México.<sup>42, 43</sup>

Los resultados de nuestro estudio revelaron que todos los niños hospitalizados por varicela se encontraron sin antecedente de vacunación, esto probablemente debido a que la vacuna de varicela no está incluida en la Cartilla Nacional de Vacunación y se tiene que obtener en sector privado, esto debido a que México es un país en Latinoamérica en donde esta vacuna aún no está incluida en el Programa Nacional de Vacunación.

En el presente estudio también se analizó el contacto de varicela, siendo en la cuarta parte de los pacientes el contacto intradomiciliario, lo cual también se presentó en el estudio de Castillo Díaz en el Perú, recordando la alta contagiosidad de la misma con un período de contagio mínimo de contacto de 30 minutos, haciendo susceptibles a los integrantes que viven en la misma casa.<sup>42</sup>

Una situación que es de llamar la atención es que aproximadamente la mitad de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de varicela fueron sanos, es decir, sin comorbilidades previas, lo se traduce que el ser sano no exime a los niños de infección por el virus de varicela que se compliquen y requiera hospitalización.

Con respecto a los pacientes que presentaron comorbilidades, los principales padecimientos fueron de tipo inmunodeficiencias tanto primarias como secundarias, seguidas de los de tipo oncológico, que fueron principalmente leucemias, esto debido a la inmunosupresión que presentan este tipo de pacientes secundarios a la enfermedad subyacente y al tratamiento quimioterapéutico, haciéndolos susceptibles de infección por el virus de la varicela.

Un hallazgo relevante del estudio fue analizar el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el acudir al hospital para la atención médica, en donde aproximadamente la mitad de los pacientes llegaron a los tres días de haber iniciado las manifestaciones clínicas, cifras semejantes reportadas por Castillo Díaz en el Perú, en donde sus pacientes llegaron entre tres y ocho días al hospital después de haber iniciado los síntomas.<sup>42</sup>

La mediana del tiempo de hospitalización por varicela que se mostró en el estudio fue de 8 días, con un mínimo de 1 día y un máximo de 48 días, secundario a complicaciones graves y comorbilidades del mismo; cifras semejantes a las reportadas en el estudio de Vázquez Rivera y cols., en México. Se observó que hubo 4 casos de infección por varicela asociada a la atención de la salud lo cual hace referencia a extremar las medidas de aislamiento necesarias para evitar ese tipo de infecciones intrahospitalarias.

Con respecto a las complicaciones mostradas en el presente estudio se observaron las relacionadas con infecciones de piel y tejidos blandos en primer lugar, y por grupo de edad entre los pacientes de 4 a 9 años con un 44.7%, coincidiendo con la bibliografía revisada de estudios realizados en el Perú por Miranda-Choque y en Colombia Alvis-Guzmán y cols. Asimismo al igual que lo encontrado en otros estudio la letalidad fue baja, presentando en un paciente de 5 años 11 meses y sin comorbilidades.<sup>42,43,44</sup>



Con respecto a los costos totales generados en el hospital público y hospital privado se observa una diferencia estadísticamente significativa entre ellos, siendo el costo 4 veces mayor en el hospital privado al compararlo con el público. Al convertir los costos por paciente hospitalizado a dólares americanos de hospitales públicos, encontramos que en el Perú el costo por paciente fue de \$ 765.64; en Colombia fue de \$ 302.80 dólares, en Panamá fue de 1209.00 dólares, en Canadá fue de 5624.70 dólares y en México fue de 2065.39 dólares.<sup>42, 43, 44, 45, 46</sup>

En el análisis de costos del presente estudio los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas, por lo que los costos de la varicela fueron más altos en pacientes sin comorbilidades y con complicaciones secundarias a la enfermedad; con costos más elevados entre las edades de 4-9 años, sugiriendo mayores costos y gravedad de los pacientes entre esas edades, sin comorbilidades y con complicaciones asociadas a la enfermedad.

## **CONCLUSIONES**

Dentro de las limitaciones de este estudio subyace que se trata de un estudio de tipo retrospectivo cuya información fue obtenida de los expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría, que presentan información dispersa e incompleta lo que puede traducirse en un subregistro de algunas variables relevantes para el análisis. Sin embargo, los resultados encontrados permitieron responder a los objetivos propuestos en esta tesis y poder contribuir a demostrar los costos económicos que puede generar esta información.

Por otro lado, los resultados encontrados así como las características clínico epidemiológicas cimientan la evidencia a favor de la vacunación universal contra la varicela en México. Los costos derivados de la enfermedad por varicela y sus complicaciones, su alta contagiosidad, mortalidad y la gravedad de los mismos en pacientes pediátricos hacen que sea obligatoria la idea de considerar la posibilidad de incluir la vacuna contra la varicela en El Programa Nacional de Vacunación de México.

## REFERENCIAS:

1. González Saldaña N. et al. Infectología Clínica Pediátrica. 8ª. Ed. Mc. Graw. Hill. 2011.
2. Heininger U, Seward JF. Varicella. Lancet 2006 Oct 14;368(9544):1365-76.
3. Red Book (2015). 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th Edition.
4. Jawetz, Melnick & Adelberg. Microbiología Médica. 27ª. Ed. Mc. Graw Hill. 2016
5. Prevención. Diagnóstico y Tratamiento de la Varicela en el Paciente Pediátrico en el primer Nivel de Atención T. Guía de referencia rápida subtítulo: Guía de Práctica Clínica, México, Secretaria de Salud. CENETEC 25/05/2015.
6. México. Secretaria de Salud. Dirección General de Epidemiología. Anuarios de Morbilidad 1984 -2014. 2014.
7. Murray R. Patrick. Microbiología médica. 7a. Ed. Elsevier. 2013.
8. Weber D. Rutala W. Hirsch M. Mitty J. Prevention and control of varicella zoster virus in hospitals. Uptodate. Octubre 2013
9. Arvin A. Varicella-Zoster Virus. Clinical Microbiology Reviews, July 1996, p. 361- 38.
10. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. Tomo II. 5ª edición. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2012. p. 1931-8..
11. Fauci A. Braunwald E. Kasper D. Hauser S. Longo D. Jameson J. Loscalzo J. Harrison principios de la Medicina Interna. 17 Edición. Editorial Mc Graw Hill.)
12. International Committee on Taxonomy of Viruses. Virus Taxonomy: 2012 Release.
13. Leung A. Kao P. Sauve R. Scarring Resulting from Chickenpox. Pediatric Dermatology. 7 Julio 2008.

14. Fatahzadeh M, Schwartz RA. Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:737-763.
15. Albrecht M, Hirsch M, Mitty J. Clinical Features of varicella-zoster infection: Chikénpox. *Uptodate*. Abril 2013
16. Nikkels AF, Nikkels-Tassoudji N, Piérard GE. Revisiting childhood herpes zoster. *Pediatr Dermatol* 2004;21:18-23.
17. Whitley RJ. Varicella-zoster virus infections, p. 235-263. *In* G. J. Galasso, R. J. Whitley, and T. C. Merigan (ed.), *Antiviral agents and viral diseases of man*. Raven Press, New York. 1990. 2012.
18. Lamont R, Sobel J, Carrington D, Mazaki-Tovi S, Kusanovic J, Vaisbuch E, Romero R. Varicella-zoster virus (chickenpox) infection in pregnancy. *BJOG*. 2011;118:1155–62.
19. Mandelbrot L. Fetal varicella - diagnosis, management, and outcome. *Prenat Diagn*. 2012;32:511-8.
20. Sauerbrei A, Wutzler P. Neonatal varicella. *J Perina-Perina-tol*. 2001;21:545-49.
21. Bialas KM, Swamy GK, Permar SR. Perinatal Cytomegalovirus and Varicella Zoster Virus Infections. *Epidemiology, Prevention, and Treatment*. *Clin Perinatol*. 2015;42:61-75
22. Sánchez Gómez de Orgaz MC, Sánchez Luna M. Infecciones intrauterinas. *An Pediatr Contin*. 2014;12(4):157-64
23. Arvin AM. Varicella-zoster virus, p. 2547-2586. *In* B. Fields (ed.), *Virology*, 3rd ed. Raven Press, New York. 1995. 2012.
24. Cowan MR, Primm PA, Scott SM, Abramo TJ, Wiebe RA. Serious group A beta-hemolytic streptococcal infections complicating varicella. *Ann Emerg Med* 1994 Apr;23(4):818-22.
25. Ey JL, Smith SM, Fulginiti VA. Varicella hepatitis without neurologic symptoms or findings. *Pediatrics* 1981 Feb;67(2):285-7.
26. Choo PW, Donahue JG, Manson JE, Platt R. The epidemiology of varicella and its complications. *J Infect Dis* 1995 Sep;172(3):706-12.
27. Reina J, Macia MD, Gutierrez O, Ruiz de Gopegui E. Clinical evaluation and significance of Herpesviruses DNA amplification in the central nervous system of neurological patients (2000- 2004) 15th European Congress of

Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Copenhagen (Denmark), 2005. Abstract No.P1539. Clin.Microbiol.Infect. 2005; 11(S2):500

28. Saúl. Amado. Lecciones de Dermatología. 15a ED. Méndez Editores. 2011.
29. Whitley RJ. Varicella-zoster virus infections, p. 235-263. In G. J. Galasso, R. J. Whitley, and T. C. Merigan (ed.), Antiviral agents and viral diseases of man. Raven Press, New York. 1990. 2012.
30. Dunkle LM, Arvin AM, Whitley RJ, Rotbart HA, Feder HM, Jr., Feldman S, et al. A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children. N Engl J Med 1991 Nov 28;325(22):1539-44.
31. Abarca K. Varicela: Indicaciones actuales de tratamiento y prevención. Rev Chil Infect 2004; 21 (Supl 1): S20-S23
32. Arbeter AM, Starr SE, Plotkin SA. Varicella vaccine studies in healthy children and adults. Pediatrics 1986 Oct;78(4 Pt 2):748-56.
33. Kuter BJ, Weibel RE, Guess HA, Matthews H, Morton DH, Neff BJ, et al. Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: final report of a 2-year efficacy study and 7-year follow-up studies. Vaccine 1991 Sep;9(9):643-7.
34. White CJ, Kuter BJ, Hildebrand CS, Isganitis KL, Matthews H, Miller WJ, et al. Varicella vaccine (VARIVAX) in healthy children and adolescents: results from clinical trials, 1987 to 1989. Pediatrics 1991 May;87(5):604-10.
35. Bernstein HH, Rothstein EP, Watson BM, Reisinger KS, Blatter MM, Wellman CO, et al. Clinical survey of natural varicella compared with breakthrough varicella after immunization with live attenuated Oka/Merck varicella vaccine. Pediatrics 1993 Dec;92(6):833-7.
36. Watson BM, Piercy SA, Plotkin SA, Starr SE. Modified chickenpox in children immunized with the Oka/Merck varicella vaccine. Pediatrics 1993 Jan;91(1):17-22.
37. Meyer PA, Seward JF, Jumaan AO, Wharton M. Varicella mortality: trends before vaccine licensure in the United States, 1970-1994. J Infect Dis 2000 Aug;182(2):383-90.
38. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Varicella Vaccine Update. Pediatrics. 2000;105:136-141
39. Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. N Engl J Med 2005 Feb 3;352(5):450-8.

40. Marin M, Zhang JX, Seward JF. Near elimination of varicella deaths in the US after implementation of the vaccination program. *Pediatrics* 2011 Aug;128(2):214-20.
41. Kwong JC, Tanuseputro P, Zagorski B, Moineddin R, Chan KJ. Impact of varicella vaccination on health care outcomes in Ontario, Canada: effect of a publicly funded program? *Vaccine* 2008 Nov 5;26(47):6006-12.
42. Castillo Díaz María, Del Águila Del Águila Olguita. Costos directos y características clínico epidemiológicas de pacientes hospitalizados por varicela en el Instituto Nacional de Salud del Niño Año 2013. *Rev. Perú pediatr.* 68 (2)
43. Nelson Alvis-Guzmán, Angel Patermina-Caicedo, Luis Alvis-Estrada, Fernando De la Hoz-Restrepo. Costos directos de varicela complicada en una población pediátrica de Colombia. *Rev. Salud Pública.* 13 (6): 921-929, 2011.
44. Saez-Llorens X, De Suman O, De Moros D, Rubio Mdel P. Complications and costs associated with chickenpox in immunocompetent children. *Rev Panam Salud Publica.* 2002 Aug; 12 (2): 111-6.
45. Law b, Fitzsimon C, Ford Jones L, McCormick J, Riviere M. Cost of chickenpox in Canada: part I. Cost of uncomplicated cases. *Pediatrics.* 1999 Jul; 104 (1 Pt 1):1-6.
46. Law b, Fitzsimon C, Ford Jones L, McDonald N, Dery P, Vaudry W, et al. Cost of chickenpox in Canada: part II. The Immunization Monitoring program Active (IMPACT). *Pediatrics.* 1999 Jul; 104 (1 Pt 1):7-14.

## ANEXOS

### TABLAS

TABLA 1. DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA DE NIÑOS HOSPITALIZADOS POR VARICELA SEGÚN GRUPO ETAREO		
EDAD (AÑOS)	Frecuencia	Porcentaje
< 1 AÑO	10	10.6
1-4 AÑOS	21	22.3
>4-9 AÑOS	42	44.7
>9-14 AÑOS	12	12.8
>14-20 AÑOS	9	9.6
Total	94	100.0

TABLA 2a. DISTRIBUCIÓN DE LAS COMORBILIDADES DE LOS NIÑOS CON VARICELA				
		Frecuencia	Porcentaje (%)	Porcentaje acumulado (%)
SANOS	PREVIAMENTE SANOS	34	36.2	36.2
	ONCOLÓGICOS			21.4
	EPENDIMOMA	1	1.1	
	LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA	13	13.8	
	LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA PRE B	2	2.1	
	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	1	1.1	
	NEUROBLASTOMA	1	1.1	
	RABDOMIOSARCOMA	1	1.1	
	SINDROME MIELOPROLIFERATIVO	1	1.1	
	TUMOR MALIGNO DE VAINA DE NERVI PERIFERICO	1	1.1	

**TABLA 2b. DISTRIBUCIÓN DE LAS COMORBILIDADES DE LOS NIÑOS CON VARICELA**

INMUNODEFICIENCIAS	ANEMIA APLASICA SEVERA	1	1.1	22.9
	ANEMIA DE FANCONI	1	1.1	
	DERMATOMIOSITIS	3	3.2	
	DESNUTRICION	1	1.1	
	ENFERMEDAD DE STILL	1	1.1	
	ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRONICA LIGADA AL X	1	1.1	
	ERROR INATO DEL METABOLISMO	1	1.1	
	HIPOGAMMAGLOBULINEMIA IgG	1	1.1	
	INMUNODEFICIENCIA COMBINADA SEVERA	1	1.1	
	INSUFICIENCIA RENAL	1	1.1	
	LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO	1	1.1	
	NEUTROPENIA CONGENITA GRAVE Y SINDROME DE KOSTMAN	1	1.1	
	POLIARTERITIS NODOSA	1	1.1	
	PREMATUREZ	1	1.1	
	PURPURA DE HENOCCH SCHONLEIN	1	1.1	
	PURPURA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA	1	1.1	
	SINDROME DE DOWN	1	1.1	
VIH	2	2.1		
NEUROLÓGICOS	EPILEPSIA	3	3.2	8.6
	EPILEPSIA PARCIAL COMPLEJA	1	1.1	
	MIGRAÑA	1	1.1	
	PARALISIS CEREBRAL INFANTIL	1	1.1	
	SINDROME DE WEST	2	2.1	
OTROS	ACIDOSIS TUBULAR RENAL	1	1.1	10.9
	ALERGIA A LA PROTEINA DE LA LECHE DE VACA	2	2.1	
	ASMA	1	1.1	
	BLEFAROQUERATITIS	1	1.1	
	HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL	1	1.1	
	MIOCARDIOPATIA	1	1.1	
	PILOMATRIXOMA	1	1.1	
	SEPSIS	1	1.1	
	SINDROME DISMORFOLOGICO	1	1.1	



**TABLA 3. COMPLICACIONES EN NIÑOS CON VARICELA SEGÚN GRUPO ETAREO**

COMPLICACIONES		GPO_ETAREO (AÑOS)					% ACUMULADO	n
		< 1	1-4	>4-9	>9-14	>14-20		
		R	R	R	R	R		
PIELY TEJIDOS BLANDOS	ABSCESO CERVICAL	0	0	1	0	0		1
	CELULITIS LUMBOSACRA	0	1	0	0	0		1
	CELULITIS PERIORBITARIA	0	0	2	0	0		2
	IMPETIGINIZACION	2	4	8	1	2		17
	ULCERA GLUTEA	0	1	0	0	0		1
PORCENTAJE DE PACIENTES COMPLICADOS (%)		4.16	12.50	22.91	2.08	4.16	45.81	
RESPIRATORIAS	NEUMONIA BACTERIANA	0	1	1	0	0		2
	NEUMONIA POR VARICELA	1	0	0	1	0		2
	NEUMONITIS POR VARICELA	1	0	0	1	0		2
PORCENTAJE DE PACIENTES COMPLICADOS (%)		4.16	2.08	2.08	4.16	0.00	12.48	
NEUROLÓGICAS	ATAXIA POST VARICELA	0	0	1	0	0		1
	CRISIS FEBRILES	0	0	2	0	0		2
	ENCEFALITIS	0	1	2	0	1		4
PORCENTAJE DE PACIENTES COMPLICADOS (%)		0	2.08	10.41	0	2.08	14.57	
SISTÉMICAS	CHOQUE SEPTICO	0	0	1	0	0		1
	CHOQUE TOXICO	1	2	2	0	0		5
	HEPATITIS	0	0	1	0	0		1
	SEPSIS	0	2	2	0	0		4
PORCENTAJE DE PACIENTES COMPLICADOS (%)		2.08	8.33	12.57	0	0	22.98	
VARICELA HEMORRAGICA		0	0	1	1	0		2
PORCENTAJE DE PACIENTES COMPLICADOS (%)		0	0	2.08	2.08	0	4.16	
SIN COMPLICACIONES		5	9	18	8	6		46
PORCENTAJE DE PACIENTES NO COMPLICADOS (%)		10.86	19.56	39.13	17.39	13.06	100.00	

TABLA 4. COSTOS DE MÉDICOS Y HOSPITALIZACIÓN						
	Costos de visitas médico tratante HOSPITAL PRIVADO	Costos de visitas médico tratante INP	Costos de visitas médico residente HOSPITAL PRIVADO	Costos de visitas médico residente INP	Costos de hospitalización HOSPITAL PRIVADO	Costos de hospitalización INP
Media	17772.9032	7228.0645	35765.6774	10431.6559	95202.6596	12578.1489
Mediana	13632.0000	5544.0000	27264.0000	7952.0000	59341.5000	9680.0000
Percentiles Q1	10224.0000	4158.0000	20448.0000	5964.0000	38867.0000	6996.0000
Q2	13632.0000	5544.0000	27264.0000	7952.0000	59341.5000	9680.0000
Q3	20448.0000	8316.0000	40896.0000	11928.0000	82684.7500	13546.5000

TABLA 5. COSTOS DE IMAGENOLÓGÍA, LABORATORIO, INSUMOS Y PROCEDIMIENTOS								
	Costos de imagen HOSPITAL PRIVADO	Costos de imagen INP	Costos estudios de laboratorio HOSPITAL PRIVADO	Costos estudios de laboratorio INP	Costos procedimientos HOSPITAL PRIVADO	Costos procedimientos INP	Costos insumos/procedimientos HOSPITAL PRIVADO	Costos insumos/procedimientos INP
Media	310.8511	141.7021	327.6383	197.7128	227.5532	227.5532	599.5532	599.5532
Mediana	0.0000	0.0000	348.0000	210.0000	172.5000	172.5000	372.0000	372.0000
Percentiles Q1	0.0000	0.0000	174.0000	105.0000	138.0000	138.0000	372.0000	372.0000
Q2	0.0000	0.0000	348.0000	210.0000	172.5000	172.5000	372.0000	372.0000
Q3	487.0000	222.0000	348.0000	210.0000	276.0000	276.0000	744.0000	744.0000

TABLA 6. COSTOS DE MEDICAMENTOS		
	Costos medicamentos HOSPITAL PRIVADO	Costos medicamentos INP
Media	5609.9071	5609.9071
Mediana	4296.9300	4296.9300
Percentiles Q1	2385.2750	2385.2750
Q2	4296.9300	4296.9300
Q3	6713.2275	6713.2275