

Original

Hospitalizaciones por varicela en niños

D. PÉREZ SOLÍS, R. PARDO DE LA VEGA, S. PRIETO ESPUÑES, A. CALLEJO ORTEA.

Departamento de Pediatría. Hospital Central de Asturias.

RESUMEN

Objetivo: Describir los ingresos hospitalarios ocasionados por la varicela y sus complicaciones en nuestro centro, y compararlos con otros estudios publicados.

Pacientes y método: Estudio retrospectivo de las historias clínicas de los pacientes menores de 14 años ingresados por varicela o alguna de sus complicaciones entre los años 1990 y 2000. Se excluyen neonatos. Se realiza un análisis estadístico descriptivo de los datos.

Resultados: Recogemos 65 niños ingresados por varicela y sus complicaciones (3,9% de los casos de varicela que acudieron a la Unidad de Urgencias Pediátricas). La media de edad fue de $4,4 \pm 2,7$ años (72,3% de 5 años o menos). La mayoría de los pacientes (58,5%) eran niños previamente sanos. La mediana de la estancia hospitalaria fue de 5 días (rango 1-42 días), precisando 5 niños ingreso en UCIP. Las complicaciones más frecuentes fueron las neurológicas (32,8%), seguidas de la sobreinfección de la piel o tejido celular subcutáneo (26,2%). Se presentaron también complicaciones respiratorias (14,8%) –especialmente neumonías–, gastrointestinales (8,2%), hematológicas (6,6%) y osteoarticulares (4,9%). Se detectó infección invasiva por estreptococo del grupo A en dos pacientes con celulitis. No se encontraron casos de shock tóxico estreptocócico, fascitis necrotizante, síndrome de Reye o fallecimiento.

Conclusiones: Pese a su benignidad habitual, la varicela puede producir complicaciones graves –cuya distribu-

ción varía por condicionantes geográficos y socioeconómicos– y ocasiona un considerable gasto sanitario. La existencia de una vacuna contra la varicela, especialmente eficaz para prevenir las formas graves, debe hacer que se valore su introducción en nuestro calendario vacunal.

Palabras clave: Varicela; Complicaciones de la varicela; Vacuna contra la varicela.

ABSTRACT

Objective: To describe hospitalizations for varicella and its complications in our hospital and to compare them with published data.

Patients and methods: Retrospective study of hospital records of patients less than 14 years of age hospitalized for varicella or its complications from 1990 to 2000. Newborns were excluded. Descriptive statistical analysis was performed.

Results: We identified 65 children hospitalized for varicella and/or varicella complications, which represent 3.9% of varicella cases who visited the paediatric emergency unit. The mean age was 4.4 ± 2.7 years (72.3 % were 5 years old or younger). Most patients (58.5%) were previously healthy children. The median of the hospital stay was 5 days (range 1-42 days), and 5 children needed admission in paediatric intensive care unit. The most common complications were neurological (32.8 %) and skin/soft tissue infections (26.2%).

Correspondencia: David Pérez Solís. Departamento de Pediatría. Hospital Central de Asturias. Celestino Villamil, s/n. 33006 Oviedo. Correo electrónico: davidps@confluencia.net

Recibido: Julio 2001. *Aceptado:* Agosto 2001

We also found respiratory complications (14.8%) –especially pneumonia, gastrointestinal (8.2%), haematological (6.6%) and osteoarticular complications (4.9%). We detected invasive group A streptococcal disease in two patients with cellulitis. There were no cases of streptococcal toxic shock syndrome, necrotizing fasciitis, Reye syndrome nor deaths.

Conclusions: Although varicella is usually a benign illness, it may cause severe complications –whose distribution varies for socio-economic and geographic factors–, and it is responsible for high costs to health care system. Inclusion of varicella vaccine –particularly effective for severe disease– in our immunization schedule should be considered.

Key words: Chickenpox; Chickenpox complications; Chickenpox vaccine.

INTRODUCCIÓN

La varicela es una enfermedad exantemática muy contagiosa –el 80-90% de los contactos domiciliarios susceptibles adquieren la enfermedad– y en nuestro medio se considera que todos los niños que nacen la padecerán antes o después⁽¹⁾. En España hasta el 95% de los adolescentes presentan anticuerpos frente al *Herpesvirus varicellae*⁽²⁾. Cada año se declaran en nuestro país unos 200.000 casos de varicela, que suponen aproximadamente 1.000 hospitalizaciones y 5-6 muertes⁽³⁾.

La mayoría de los casos de varicela son leves y autolimitados, pero en ocasiones el exantema puede ser muy extenso y asociarse a fiebre alta, alteración del estado general o complicaciones graves⁽⁴⁾. Las complicaciones más frecuentes incluyen la sobreinfección de la piel y tejidos blandos, ataxia y encefalitis, neumonía, trombopenia, artritis y otras^(3,5). La posibilidad de complicaciones y la letalidad dependen de factores de riesgo como la edad (adultos, adolescentes y menores de 1 año) y la presencia de inmunodepresión⁽⁶⁾, aunque también pueden aparecer en niños sanos⁽⁷⁻¹⁰⁾.

En los últimos años hemos asistido al desarrollo de la vacuna de virus atenuado contra la varicela. Tras utilizarse masivamente en Estados Unidos se ha mostrado eficaz y segura, reduciendo notablemente la incidencia de esta enfermedad y prácticamente eliminando los casos graves⁽¹¹⁾. El

objetivo de este trabajo es estudiar los ingresos causados por la varicela y sus complicaciones en nuestro hospital, potencialmente evitables mediante la vacunación universal contra esta enfermedad.

PACIENTES Y MÉTODO

Se buscaron en los registros del Hospital Central de Asturias todos los niños menores de 14 años cuyos diagnósticos al alta incluían varicela o sus complicaciones (código 052 y derivados de la CIE9-MC) entre enero de 1990 y diciembre de 2000, revisando las historias clínicas de forma retrospectiva. Se excluyeron los pacientes que desarrollaron varicela después de ingresar, así como aquellos en los que la varicela no constituyó motivo de ingreso (traumatismos, cirugía programada, etc.). No se incluyeron neonatos. Para cada paciente se registraron las siguientes variables: edad, sexo, antecedentes personales, duración de la varicela, pruebas complementarias realizadas y su resultado, complicaciones sufridas, tratamiento recibido y días de ingreso.

Por otro lado, se buscaron en el registro informático del Hospital Central de Asturias todos los menores de 14 años atendidos en la Unidad de Urgencias Pediátricas entre enero de 1995 y diciembre de 2000, años a partir de los cuales se dispone de todos los datos.

Los datos fueron almacenados en una base de datos realizada con Access 97 (Microsoft®, 1997, Redmond, EE.UU.). Para el análisis estadístico se utilizó el programa informático SPSS 8.0 para Windows (SPSS Inc, 1997, Chicago, EE.UU.). Se empleó la prueba de χ^2 para comparación de proporciones y la *t* de Student para comparación de medias.

RESULTADOS

Entre enero de 1990 y diciembre de 2000 ingresaron en nuestro hospital 65 niños por complicaciones relacionadas con la varicela. Durante estos 11 años el número de ingresos por varicela ha permanecido bastante estable, llegando a un máximo de 10 en el año 2000.

Entre 1995 y 2000 fueron atendidos 1.013 casos de varicela en la Unidad de Urgencias Pediátricas, de los cuales ingresaron 40 (3,95%). Los meses de abril, mayo y junio acu-

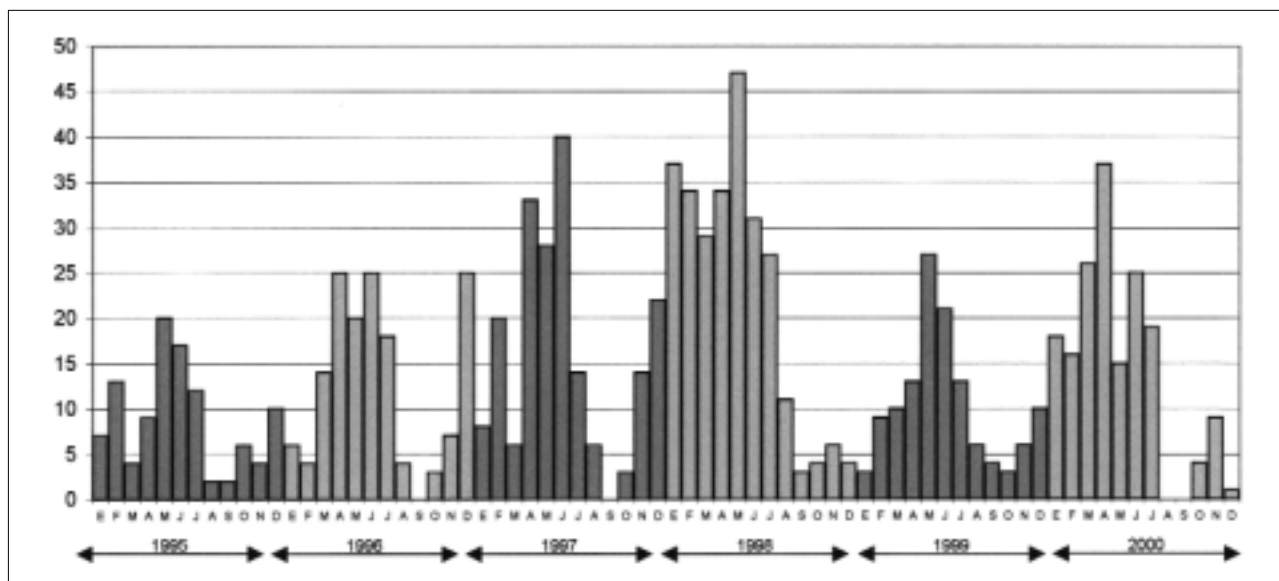


Figura 1. Distribución mensual de los casos de varicela atendidos en la Unidad de Urgencias Pediátricas del Hospital Central de Asturias entre 1995 y 2000.

mularon el 46,1% de las varicelas atendidas en urgencias y el 47,7% de los ingresos. Por el contrario, julio, agosto y septiembre suponen un 13,9% de las urgencias y un 6,2% de los ingresos (Figura 1).

Respecto a los pacientes ingresados, su edad fue de $4,4 \pm 2,7$ años (media \pm desviación estándar) con rango entre 4 meses y 11 años. El 72,3% de ellos tenían 5 años o menos. No hubo diferencias significativas entre niños (35 casos) y niñas (30 casos). La mayoría de los pacientes eran niños previamente sanos. Se encontraron antecedentes patológicos en 25 niños (38,5%): 10 con problemas neurológicos, 5 con tumores, 4 asmáticos, 4 con dermatitis atópica, 3 con infección por VIH y 4 con otros procesos asociados (Tabla I). Algunos pacientes presentaban más de una enfermedad subyacente.

Los motivos de ingreso fueron fundamentalmente complicaciones de la varicela, si bien en algunos casos fueron las condiciones previas de los pacientes (inmunodepresión, enfermedad crónica, etc.) las que determinaron la hospitalización. La mediana de la estancia hospitalaria fue de 5 días (rango: 1 - 42 días). Desde que entró en funcionamiento la UCI Pediátrica en nuestro centro -octubre de 1995- ingresaron en ella 5 niños (12,8% de los hospitalizados por varicela en ese período). La media de tiempo transcurrido desde

TABLA I. NÚMERO DE NIÑOS CON ANTECEDENTES PATOLÓGICOS ENTRE LOS INGRESADOS POR VARICELA

Neurológicos	10
Convulsiones febriles	5
Epilepsia	3
Retraso psicomotor	1
Hidrocefalia	1
Oncológicos	5
Leucemias agudas	2
Linfomas	2
Tumor de Wilms	1
Asma	4
Dermatitis atópica	4
Infección VIH	3
Nefrourológicos	2
Cistinosis + trasplante renal	1
Urolitiasis	1
Otras	2
Reflujo gastroesofágico	1
Intolerancia a la lactosa	1

Total: 30 procesos en 25 niños. Algunos pacientes presentaban más de una enfermedad subyacente.

el inicio del cuadro variceloso hasta el momento del ingreso fue de 4,8 días, con un máximo de 21 días. Se recogen en

TABLA II. COMPLICACIONES HALLADAS EN LOS NIÑOS INGRESADOS POR VARICELA.

Complicaciones	Casos	%*
Complicaciones neurológicas	20	32,8
Convulsión febril	8	13,1
Ataxia postinfecciosa	4	6,6
Convulsión no febril	3	4,9
Meningoencefalitis + estatus convulsivo	1	1,6
Meningitis linfocitaria	1	1,6
Otras	2	3,3
Sobreinfecciones de piel y tejidos blandos	16	26,2
Celulitis	7	11,5
Impetiginización	5	8,2
Absceso subcutáneo	3	4,9
Balanitis	1	1,6
Otras alteraciones de la piel	4	6,6
Complicaciones respiratorias	9	14,8
Neumonía	6	9,8
Crisis asmática / bronquitis aguda	2	3,3
Laringitis aguda	1	1,6
Complicaciones gastrointestinales	5	8,2
Gastroenteritis aguda	4	6,6
Apendicitis aguda	1	1,6
Complicaciones hematológicas	4	6,6
Púrpura trombocitopénica	2	3,3
Trombocitopenia	1	1,6
Anemia postinfecciosa	1	1,6
Complicaciones osteoarticulares	3	4,9
Artralgias	2	3,3
Osteomielitis multifocal	1	1,6
Miscelánea	15	24,6
Fiebre elevada / postración	9	14,8
Glomerulonefritis aguda	1	1,6
Conjuntivitis varicelosa	1	1,6
Otras	4	6,6

*El porcentaje se expresa sobre los pacientes con complicaciones (61); hay pacientes con varias complicaciones.

total 76 complicaciones en 61 pacientes. En la relación siguiente –ver Tabla II– se expresan los casos registrados de cada tipo de complicación y el porcentaje de pacientes afectados (existen pacientes con más de una complicación). No se registraron fallecimientos.

Complicaciones neurológicas (20 casos; 32,8% de pacientes): 8 niños presentaron convulsiones febriles, de los cuales 4 ya habían tenido episodios previos. Otros 3 niños sufrieron convulsiones sin relación con fiebre (uno de ellos tenía antecedente de epilepsia y otro de retraso psicomotor). Cua-

tro niños presentaban síntomas compatibles con ataxia o cerebelitis postinfecciosa, con un promedio de 9 días de varicela antes de los síntomas. Otras complicaciones fueron: 1 meningoencefalitis con estatus convulsivo, 1 meningitis linfocitaria, 1 pérdida de conciencia no filiada y 1 cefalea intensa con pruebas complementaria normales. No se registraron casos de síndrome de Reye. La media de edad de este grupo fue de $5,2 \pm 3,3$ años.

Sobreinfecciones de la piel y el tejido celular subcutáneo (16 casos; 26,2%): se incluyen aquí 7 casos de celulitis (4 en extremidad superior, 1 en tronco, 1 en muslo y 1 celulitis orbitaria bilateral que requirió ingreso en UCIP durante 13 días y 2 intervenciones quirúrgicas), 3 abscesos subcutáneos (uno de ellos acompañado de osteomielitis multifocal), 5 con impetiginización de las lesiones (uno de ellos con adenitis inguinal) y una balanitis. El germen aislado con mayor frecuencia fue el estreptococo del grupo A (SGA) en 4 pacientes, seguido del *Staphylococcus aureus* (2 pacientes) y el estreptococo del grupo B (1 paciente). La media de edad de este grupo fue de $3,7 \pm 2,9$ años.

Otras alteraciones cutáneas (4 casos; 6,6%): 1 dermatitis ampollosa, 1 eritema marginado/urticaria, 1 varicela hemorrágica y un caso con numerosas vesículas en piel y mucosas.

Complicaciones respiratorias (9 casos; 14,8%): 6 neumonías, 1 crisis asmática, 1 bronquitis aguda y 1 laringitis aguda. En los casos de neumonía la radiografía de tórax mostraba condensaciones parenquimatosas (4 casos, uno de ellos con afectación multilobar) o infiltrados intersticiales (2 casos, uno con patrón nodular compatible con neumonía varicelosa en un niño con leucemia linfocítica aguda). Todos recibieron antibioterapia sistémica, y 3 fueron tratados con aciclovir intravenoso u oral.

Complicaciones gastrointestinales (5 casos; 8,2%): 4 gastroenteritis agudas y 1 apendicitis aguda.

Complicaciones hematológicas (4 casos; 6,6%): 2 púrpuras trombocitopénicas, una con 4.700 plaquetas/ mm^3 y otra con 5.000 plaquetas/ mm^3 al ingreso. Esta última se acompañaba de varicela hemorrágica. 1 caso de trombopenia asintomática con 70.000 plaquetas/ mm^3 y 1 anemia catalogada como postinfecciosa.

Complicaciones osteoarticulares (3 casos; 4,9%): 2 casos de artralgias y 1 osteomielitis multifocal acompañada de absceso glúteo, crisis cerebral y anemia, que precisó 42 días de

TABLA III. COMPLICACIONES DE LA VARICELA EN NIÑOS HOSPITALIZADOS REFERIDAS EN DISTINTOS ESTUDIOS

Autores	Años	n	% sanos	Piel/TCS (%)	Neurológicas (%)	Neumonía (%)	Sepsis/ SSTE (%)	Ingresos %
Bullowa/Wishik ⁽⁵⁾	1929-33	133	?	46 (34,6%)	8 (6,0%)	21 (15,8%)	14 (10,5%)	5,2
Jackson et al ⁽⁷⁾	1981-90	103	81	52 (53,6%)	15 (14,6%)	10 (9,7%)	5 (4,9%)	?
Peterson et al ⁽⁹⁾	1990-94	427	53	192 (33,4%)	77 (13,4%)	57 (10,3%)	20 (3,5%)	?
Jaeggi et al ⁽⁸⁾	1986-96	113	78	223 (20,4%)	35 (31,0%)	10 (8,8%)	1 (0,9%)	?
Riaza et al ⁽¹⁰⁾	1993-97	84	73	29 (34,9%)	16 (19,3%)	8 (9,5%)	0	2,67
HCA	1990-00	65	62	16 (24,6%)	20 (30,8%)	6 (9,2%)	0	3,95

Piel/TCS: sobreinfecciones de la piel y tejido celular subcutáneo; SSTE: síndrome del shock tóxico estreptocócico; HCA: Hospital Central de Asturias.

ingreso y 2 intervenciones quirúrgicas, aislándose *Staphylococcus aureus* en el líquido del absceso glúteo.

Otras complicaciones (15 casos; 24,6%): 9 niños con fiebre elevada o postración, 1 glomerulonefritis aguda, 1 faringoamigdalitis aguda, 1 conjuntivitis varicelosa acompañando a una crisis febril, 1 exantema petequiral y 1 cólico renal.

Ingresaron para observación 4 pacientes: 2 niños con infección por VIH, 1 paciente con leucemia linfoblástica aguda y 1 niño que recibió corticoides por sospecha de urticaria. Ninguno presentó complicaciones durante su ingreso y no se han tenido en cuenta a la hora de calcular los porcentajes.

De los 65 niños hospitalizados por varicela, 34 (52,3%) recibieron algún tipo de antibiótico, 26 pacientes (40%) recibieron aciclovir oral o intravenoso y 13 (20%) ambos tratamientos. Los antibióticos más utilizados fueron cloxacilina (16 pacientes), amoxicilina-clavulánico (11 pacientes) y cefotaxima (8 pacientes). 34 niños (52,3%) precisaron medicación intravenosa. De los pacientes que recibieron aciclovir por vía sistémica 13 (50%) tenían enfermedades de base y otros 13 eran niños sanos.

Se detectó infección invasiva por SGA en 2 pacientes con celulitis y aislamiento local del germen (Grupo II.B de la clasificación del "Grupo de Trabajo sobre las Infecciones Estreptocócicas Graves")⁽¹²⁾. Otros 3 niños presentaron infección no invasiva (grupo IV) con impetiginización por SGA (uno de ellos con hemocultivo positivo para SGA).

DISCUSIÓN

La varicela sigue siendo una enfermedad de alta incidencia que, aunque puede aparecer en cualquier momento del año, predomina en los meses de invierno y primavera⁽⁴⁾. Aunque la mayoría de los casos se atienden desde la Atención Primaria, nuestro estudio corrobora dicha estacionalidad en las urgencias hospitalarias (Figura 1). Pese a que habitualmente es una infección banal, en ocasiones la varicela puede presentar complicaciones graves o ser causa de ingreso hospitalario. En nuestro estudio ingresaron un 3,95% de los niños atendidos por varicela en urgencias, cifra similar a la obtenida en otros estudios^(5,10) (Tabla III).

La mayoría de los niños hospitalizados (61,5%) estaban sanos previamente, sin antecedentes de inmunodepresión o enfermedades crónicas, lo cual concuerda con lo publicado en otros trabajos (Tabla III). De los 25 niños con enfermedades de base, 4 no presentaron complicaciones, sino que ingresaron para vigilancia y tratamiento con aciclovir intravenoso.

Las complicaciones más frecuentes fueron las neurológicas, seguidas de las sobreinfecciones de la piel y tejidos blandos. Raramente se encuentra esta situación en la literatura, pues lo habitual es que dominen las sobreinfecciones cutáneas, especialmente en los trabajos norteamericanos. Como se apunta en el estudio suizo de Jaeggi et al, cuyos resultados son los más parecidos a los nuestros, esto podría

deberse, tanto a una menor incidencia de estas infecciones (por la baja frecuencia del SGA, menor asistencia a guarderías y menor número de niños por cada hogar), como a un tratamiento ambulatorio más precoz y eficaz merced a una cobertura universal de la atención sanitaria⁽⁸⁾. Estas circunstancias que se dan en Suiza podrían extrapolarse a nuestro medio. Otro factor a tener en cuenta es la abundancia de convulsiones febriles (8 de 20 complicaciones neurológicas). Las crisis febriles, si bien no deben considerarse complicaciones directas de la varicela, se derivan indirectamente de ella o de sobreinfecciones asociadas, por lo que en última instancia podemos considerarlas como derivadas del proceso variceloso. De hecho, la mayoría de los autores las incluyen dentro del grupo de complicaciones del sistema nervioso central⁽⁷⁻⁹⁾.

Dentro de las complicaciones neurológicas, la siguiente entidad tras las crisis febriles es la ataxia cerebelar aguda (4 de 20 casos), todos con recuperación total, sin secuelas. No encontramos ningún caso de síndrome de Reye, entidad excepcional en nuestros días tras la recomendación de evitar el tratamiento con salicilatos en la varicela⁽⁴⁾.

Existe tendencia a variar la distribución del tipo de complicaciones con la edad. Las sobreinfecciones de la piel y tejidos blandos suelen producirse en niños más pequeños, generalmente menores de 5 años, mientras que las complicaciones neurológicas son características de niños mayores⁽⁸⁻¹⁰⁾. En nuestra serie se aprecia esta diferencia de edades, aunque sin significación estadística. Entre los niños menores de 5 años las sobreinfecciones de la piel y tejidos blandos superan en número a las complicaciones neurológicas.

En los últimos años parece haber aumentado la incidencia de infección invasiva por SGA, siendo la varicela el factor de riesgo más importante en niños^(13,14). Un estudio relacionó la fascitis necrotizante con el uso del ibuprofeno en niños con varicela⁽¹⁵⁾, pero trabajos posteriores más amplios no han constatado este hecho⁽¹⁴⁾. Nosotros detectamos 2 casos de infección invasiva (celulitis) y otros 3 casos de infección no invasiva (impetiginización), pero no encontramos casos de shock tóxico estreptocócico ni de fascitis necrotizante. Estas dos entidades aparecen con frecuencia en trabajos americanos, pero no suelen verse en estudios europeos^(8,10).

La varicela supone hoy día un importante problema sanitario y económico. Las hospitalizaciones implican un gran

gasto, pero también los casos tratados ambulatoriamente (la inmensa mayoría) suponen un enorme consumo de recursos sanitarios: consultas en Atención Primaria, medicamentos como antivirales, antipruriginosos, antibióticos, etc. Un estudio realizado en nuestro país en el año 2000 en centros de Atención Primaria calculó un gasto en torno a 16.000 pesetas (96 euros) por caso de varicela, correspondiendo una tercera parte a los gastos médicos y el resto a costes indirectos (aproximadamente un día de trabajo perdido por caso de varicela)⁽¹⁶⁾. En la actualidad disponemos de una vacuna de virus vivos atenuados con una eficacia del 70-90% para prevenir la varicela y en torno al 100% para prevenir las formas graves⁽¹¹⁾. Se han llevado a cabo análisis coste-beneficio en países como Estados Unidos⁽¹⁷⁾, Alemania⁽¹⁸⁾ Francia⁽¹⁹⁾ y España⁽²⁰⁾, coincidiendo todos en que –sumando los costes directos e indirectos de la varicela– un programa de vacunación universal sería económicamente rentable. Aunque la morbilidad y mortalidad de la varicela aumentan con la edad, los niños menores de 10 años acumulan más del 90% de los casos, dos tercios de las hospitalizaciones y casi la mitad de las muertes⁽²¹⁾, por lo que el impacto de la vacunación es mayor cuando se realiza en la primera infancia.

CONCLUSIONES

Pese a su benignidad habitual, la varicela produce en ocasiones complicaciones graves. Las complicaciones más frecuentes son las neurológicas y las sobreinfecciones de la piel y tejidos blandos, predominando unas u otras según condicionantes geográficos y socioeconómicos. Esta enfermedad es responsable en nuestro medio de un enorme gasto sanitario y social. La existencia de una vacuna contra la varicela, segura, rentable y especialmente eficaz para prevenir las formas graves, debe hacer que se valore su introducción en nuestro calendario vacunal, tal y como sigue exigiendo el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría⁽¹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Comité asesor de vacunas de la AEP. Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría 2001-2002. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 30-38.

2. Gil A, González A, Dal Re R, Ortega P, Domínguez V. Prevalence of antibodies against varicella zoster, herpes simplex (types 1 and 2), hepatitis B and hepatitis A viruses among Spanish adolescents. *J Infect* 1998; **36**: 53-56.
3. Comité asesor de vacunas. Asociación Española de Pediatría. Manual de Vacunas en Pediatría. Segunda edición. Madrid: Lito-finter, S.L.; 2001.
4. Tarlow MJ, Walters S. Chickenpox in childhood. A review prepared for the UK Advisory Group on Chickenpox on behalf of the British Society for the Study of Infection. *J Infect* 1998; **36** (Suppl. 1): 39-47.
5. Bullowa JGM, Wishik SM. Complications of varicella: I. Their occurrence among 2534 patients. *Am J Dis Child* 1935; **49**: 923-926.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996; **45**: 1-36.
7. Jackson MA, Burry VF, Olson LC. Complications of varicella requiring hospitalization in previously healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1992; **11**: 441-445.
8. Jaeggi A, Zurbrugg RP, Aebi C. Complications of varicella in a defined central European population. *Arch Dis Child* 1998; **79**: 472-477.
9. Peterson CL, Mascola L, Chao SM, Lieberman JM, Arcinue EL, Blumberg DA et al. Children hospitalized for varicella: a prevaccine review. *J Pediatr* 1996; **129**: 529-536.
10. Riaza Gómez M, de la Torre Espí M, Mencia Bartolomé S, Molina Cabañero JC, Tamariz-Martel Moreno A. Complicaciones de la varicela en niños. *An Esp Pediatr* 1999; **50**: 259-262.
11. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Varicella vaccine update. *Pediatrics* 2000; **105**: 136-141.
12. The Working Group on Severe Streptococcal Infections. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome: rationale and consensus definition. *JAMA* 1993; **269**: 390-391.
13. Hoge CW, Schwartz B, Talkington DF, Breiman RF, MacNeill EM, Engler SJ. The changing epidemiology of invasive group A streptococcal infections and the emergence of streptococcal toxic shock-like syndrome: a retrospective population-based study. *JAMA* 1993; **269**: 384-389.
14. Laupland KB, Davies HD, Low DE, Schwartz B, Green K, the Ontario Group A Streptococcal Study Group et al. Invasive group A streptococcal disease in children and association with varicella-zoster virus infection. *Pediatrics* 2000; **105**: E60.
15. Zerr DM, Alexander ER, Duchin JS, Koutsky LA, Rubens CE. A case-control study of necrotizing fasciitis during primary varicella. *Pediatrics* 1999; **103**: 783-790.
16. Díez Domingo J. Epidemiology and cost analysis of varicella: a prospective study in primary care centers. 4th Meeting European Working Group on Varicella Vaccination. Madrid 2001.
17. Lieu TA, Cochi SL, Black SB, Halloran ME, Shinefield HR, Holmes SJ et al. Cost-effectiveness of a routine varicella vaccination program for US children. *JAMA* 1994; **271**: 375-381.
18. Beutels P, Clara R, Tormans G, Van Doorslaer E, Van Damme P. Costs and benefits of routine varicella vaccination in German children. *J Infect Dis* 1996; **174** (Suppl. 3): S335-S341.
19. Coudeville L, Parea F, Lebrun T, Saily J. The value of varicella vaccination in healthy children: cost-benefit analysis of the situation in France. *Vaccine* 1999; **17**: 142-151.
20. Díez Domingo J, Ridao M, Latour J, Ballester A, Morant A. A cost benefit analysis of routine varicella vaccination in Spain. *Vaccine* 1999; **17**: 1306-1311.
21. Centers for Disease Control and Prevention. Varicella-related deaths among adults: United States, 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997; **46**: 409-412.