

Aumento de la hospitalización por varicela y de sus graves complicaciones en los niños de la isla de Mallorca

D. Hervás Masip, C. Masip Fabregat¹, F. Ferrés Serrat, A. Galmés Truyols², J.A. Hervás Palazón¹
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario «Son Dureta». ¹Servicio de Pediatría. Hospital «Son Llätzer».
²Servei de Salut Pública. Govern Balear. Palma de Mallorca

Resumen

El objetivo de este estudio es determinar las tasas de infección, hospitalización y complicaciones de la varicela en la isla de Mallorca. Para estudiar la incidencia de esta infección, revisamos retrospectivamente los casos notificados a la Red de Vigilancia Epidemiológica durante el periodo 1982-2005. Las tasas de hospitalización se obtuvieron de los registros de alta de los pacientes ingresados en los tres hospitales públicos de la isla de Mallorca, durante los periodos 1995-2000 y 2001-2005. Las tasas de admisión y las complicaciones se estudiaron también específicamente en el hospital de referencia.

La incidencia de varicela descendió desde 994/100.000 habitantes en el periodo 1982-1989, a 521 en el periodo 2001-2005 ($p < 0,0001$). Globalmente, la tasa de hospitalización por varicela aumentó significativamente desde 10,6/100.000 habitantes menores de 15 años (o 1,62/1.000 casos de varicela) en el periodo 1995-2000 a 26,4/100.000 (o 3,54/1.000 casos) en el periodo 2001-2005 ($p < 0,0001$). La edad media de los pacientes fue de 2,8 años, y la mortalidad fue nula. Las complicaciones más frecuentes en los 147 niños ingresados en el hospital de referencia fueron: celulitis (13%), impétigo (10,2%), neumonía (9,5%), convulsiones (8,8%) y artritis (4,8%). Se observó un aumento de la prevalencia de sepsis en pacientes hospitalizados por varicela (2/46 frente a 9/101; $p = 0,3$).

Aunque parece haber un descenso de los casos de varicela en la isla de Mallorca, observamos un incremento de la hospitalización y de complicaciones graves por esta infección. La vacuna contra la varicela a la edad de 12-18 meses probablemente reduciría esta tendencia.

Palabras clave

Varicela, niños, hospitalización, complicaciones

Abstract

Title: Increase in hospital admissions due to varicella and in the severe complications of this disease in children on the Island of Mallorca, Spain

The objective of this study was to determine the rates of infection, hospitalization and complications of varicella on the Island of Mallorca. To study the incidence of varicella, we retrospectively reviewed the cases reported to the National Network of Epidemiologic Surveillance during the period 1982-2005. Rates of hospitalization were obtained from the discharge records of the patients admitted to the three public hospitals of the island during the periods 1995-2000 and 2001-2005. Rates of admission and complications in the reference hospital (Hospital Universitario Son Dureta) were also studied.

The incidence of varicella decreased from 994/100,000 population during the period 1982-1989 to 521 in 2001-2005 ($p < 0.0001$). Overall, the rate of hospitalization for varicella increased significantly from 10.6/100,000 population aged <15 years (or 1.62/1,000 varicella cases) during the period 1995-2000 to 26.4/100,000 (or 3.54/1,000 cases) in 2001-2005 ($p < 0.0001$). The mean age of the patients was 2.8 years and there were no deaths. The most frequent complications among the 147 children admitted to the reference hospital were: cellulitis (13%), impetigo (10.2%), pneumonia (9.5%), seizures (8.8%) and arthritis (4.8%). An increase in the prevalence of sepsis in hospitalized varicella patients was observed (2/45 versus 9/101, $p = 0.3$).

Although the incidence of varicella infection seems to be decreasing in Mallorca, we have observed an increase in hospital admissions and severe complications due to this infection. Vaccination against varicella at 12-18 months would probably reduce this trend.

Keywords

Varicella, children, hospitalization, complications

Introducción

La varicela es una enfermedad muy contagiosa causada por el virus de la varicela zoster (VVZ), que afecta especialmente a niños en el curso de epidemias. Los casos se presentan gene-

ralmente en invierno y primavera, habiendo picos epidémicos cada 2-3 años¹. Según un estudio seroepidemiológico realizado en España en 1996², el 50% de la población a los 5 años de edad había sido ya infectada por el VVZ, el 79,3% a los 9 años, y a los 14 años el 90,9% de la población estaba inmune. El

perfil inmune para la varicela corresponde a un número de individuos infectados por año similar a una cohorte de nacimientos³, de modo que la infección causa en España alrededor de 1.500 hospitalizaciones y 5-6 fallecimientos por año⁴.

El conocimiento de la epidemiología de la varicela es importante para establecer la mejor estrategia preventiva frente a esta infección, ya que disponemos de una vacuna efectiva. Aunque existen datos nacionales de tasas de infección por varicela en España, apenas se han descrito en nuestro país datos sobre tasas de hospitalización y complicaciones por varicela en niños⁴⁻⁶. Los objetivos de este estudio epidemiológico fueron determinar las tasas de infección por varicela y su hospitalización en todos los hospitales públicos de la isla de Mallorca, y más específicamente analizar las complicaciones por varicela en los niños ingresados en el hospital de referencia.

Pacientes y métodos

Este estudio se realizó en la isla de Mallorca, cuya población infantil es atendida fundamentalmente en tres hospitales públicos (uno de ellos el de referencia: Hospital Universitario «Son Dureta»). Los datos de población y el número de nacimientos se obtuvieron del Instituto Nacional de Estadística. El número de casos de varicela durante el periodo 1982-2005 proceden de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). En España, la infección por varicela es una enfermedad de registro obligatorio desde el año 1904; sin embargo, en este registro no constan datos de edad y sexo, ya que los médicos de atención primaria ofrecen únicamente el número de casos semanal. La incidencia de infección por varicela en Mallorca se definió como el número de casos por 100.000 habitantes.

Con el fin de conocer las tendencias de hospitalización por varicela, se realizó un estudio retrospectivo de un periodo de 11 años dividido en dos subperiodos, es decir, 1995-2000 y 2001-2005. El número de niños menores de 15 años hospitalizados en Mallorca con el diagnóstico de varicela desde 1995 a 2005 se obtuvo revisando los registros de alta de los tres hospitales públicos de la isla. La incidencia global de hospitalización por varicela se calculó como el número de ingresos por 100.000 habitantes menores de 15 años, y también por 1.000 casos de niños con varicela. El denominador en este último caso fue la media anual de nacimientos durante el periodo de estudio.

Las tasas de hospitalización y las complicaciones por varicela se estudiaron más específicamente en los niños ingresados en el hospital de referencia, un hospital con 815 camas de las que 99 son camas pediátricas, y que dispone de la única unidad de cuidados intensivos pediátricos en la isla de Mallorca. Se realizó una revisión de las historias clínicas de todos los niños menores de 15 años que ingresaron en este hospital con el diagnóstico de varicela en el periodo 1995-2005. El denominador para calcular la tasa de hospitalización por varicela en el hospital de referencia fue por 1.000 ingresos. Asimismo, revisamos también las historias de los niños que habían ingresado con el diagnóstico de infección invasiva por estreptococo betahemolítico del grupo A

(EBHGA), cuyo diagnóstico fue establecido según los criterios de consenso⁷. Las comparaciones estadísticas se realizaron usando el paquete estadístico EPIDAT versión 3.0 (OMS). La significación estadística se estableció en el 95%.

Resultados

Epidemiología de la infección por varicela y hospitalización en la isla de Mallorca

En el periodo 1982-2005, se notificaron 170.066 casos de varicela, equivalentes al 65,3% de la cohorte de nacimientos durante ese periodo. La figura 1 muestra la tasa de incidencia de varicela durante estos 24 años. La incidencia pasó de 994/100.000 habitantes durante el periodo 1982-1989 a 521/100.000 en el periodo 2001-2005 ($p < 0,0001$).

Tasas de hospitalización

En el periodo 1995-2005, ingresaron 213 niños menores de 15 años con el diagnóstico de varicela en los tres hospitales públicos de Mallorca. De ellos, 119 (56%) eran varones y 94 (44%) mujeres. La edad media de estos pacientes fue de 2,8 años, y la estancia media de ingreso fue 5,2 días. No hubo ningún caso de fallecimiento. La tasa de hospitalización por varicela (figura 1) aumentó significativamente desde 10,6/100.000 habitantes menores de 15 años (o 1,6/1.000 casos de varicela) durante el periodo 1995-2000, hasta 26,4/100.000 (o 3,5/1.000 casos) en el periodo 2001-2005 ($p < 0,0001$).

Epidemiología de la hospitalización por varicela y sus complicaciones en el Hospital Universitario «Son Dureta» (HUSD)

Población de estudio

Desde enero de 1995 a diciembre de 2005, ingresaron en el HUSD 147 niños con el diagnóstico de varicela, lo que representó 4,6 casos por 1.000 ingresos hospitalarios (o el 0,5% del total de ingresos). Ninguno de los niños que ingresaron por varicela había recibido previamente la vacuna antivariélica zoster. Las características de la población de estudio se resumen en la tabla 1. La mayoría de los niños ingresados por esta infección eran menores de 6 años (135/147; 91,8%) y el 33,3% eran menores de 2 años (49/147). Quince niños estaban inmunodeprimidos y 4 eran neonatos.

Complicaciones

La tabla 2 muestra las complicaciones más frecuentes encontradas en los 147 pacientes ingresados por varicela.

• **Infecciones de la piel y tejidos blandos.** Estas complicaciones se dieron en el 23% de los niños con varicela (34/147). La celulitis fue la más frecuente (19/147; 13%) y afectó a la región orbitaria (6/19), a otras áreas faciales (8/19), extremidades (5/19) y abdomen (5/19). Durante el periodo 2001-2005, el número de casos de celulitis aumentó significativamente (3/55 frente a 16/92; $p < 0,04$). Ninguno de los pacientes con celulitis o impétigo tenía una historia previa de atopía.

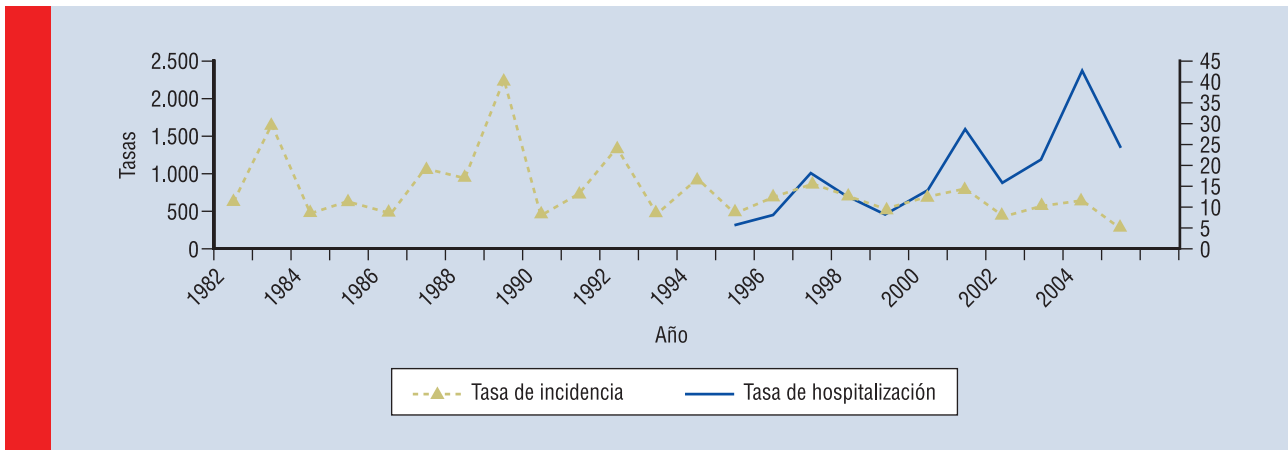


Figura 1. Evolución de las tasas de infección por varicela en la población de Mallorca por 100.000 habitantes (1982-2005), y de las tasas de hospitalización en niños menores de 15 años por 100.000 niños de esta edad (1995-2005)

TABLA 1

Características de 147 niños hospitalizados por varicela (Hospital Universitario «Son Dureta»)

| Características | Valor |
|---|-------------|
| Pacientes (n) | 147 |
| Edad media (rango) | 2,8 (0-12) |
| Varones (%) | 84 (57,1) |
| Estancia media hospitalaria, días (rango) | 7,6 (2-101) |
| Enfermedad de base (%) | |
| Proceso oncológico | 8 (5,4) |
| Inmunodepresión/corticoides sistémicos | 7 (4,7) |
| Asma/broncospasmo | 11 (7,5) |
| Enfermedad neurológica | 10 (6,8) |
| • Epilepsia | 4 (2,7) |
| • Otra | 6 (4,1) |
| Temperatura (%) | |
| >39 °C | 43 (29,2) |
| <39 °C | 53 (36) |
| Afebril | 51 (34,7) |
| Pacientes con cifra de neutrófilos <1.500/mm ³ (%) | 14 (9,5) |
| Complicaciones (n) | 178 |
| Pacientes (n) con ≥2 complicaciones (%) | 33 (22,4%) |
| Días de exantema al ingreso, media (rango) | 3,7 (0-10) |
| Días de fiebre al ingreso, media (rango) | 2,2 (0-7) |

• **Complicaciones respiratorias.** La afectación del tracto respiratorio se documentó en el 15,6% (23/147) de los niños con varicela, siendo la neumonía el diagnóstico más frecuente (14/147; 9,5%). En los casos de neumonía, los hallazgos radiológicos, de laboratorio y clínicos sugirieron una etiología bacteriana en 10 casos y vírica en 4 casos. En los 5 casos de empiema, se aisló *S. pyogenes* en 4 pacientes y *S. aureus* en 1. En 3 pacientes se realizó drenaje pleural.

• **Complicaciones neurológicas.** Se observaron complicaciones neurológicas en 22 pacientes (15%). Hubo convulsiones en 14 casos, y se clasificaron en convulsiones febriles (11 casos), convulsiones asociadas a una enfermedad previa del sistema nervioso central (2) y convulsiones debidas a secreción inadecuada de ADH (1).

• **Septicemia.** Hubo 11 pacientes con sepsis (11/147; 7,5%), y en 10 casos el hemocultivo fue positivo: *S. pyogenes* (5 casos), *S. aureus* (3), *S. mitis* (1) y *B. cepacia* (1). Hubo 2 casos de síndrome de shock tóxico estreptocócico.

• **Complicaciones musculoesqueléticas.** La afectación musculoesquelética se detectó en el 6,8% de los niños con varicela (10/147). Se encontró artritis en 7 pacientes, y los hallazgos de laboratorio y clínicos sugirieron una causa bacteriana o vírica reactiva en 5 y 2 casos, respectivamente; *S. pyogenes* se aisló en 2 casos. Dos pacientes presentaron osteomielitis (uno por *S. pyogenes*), y uno sinovitis.

• **Complicaciones gastrointestinales.** En 10 niños (10/147; 6,8%) se detectaron complicaciones del tracto gastrointestinal. Se diagnosticaron 3 casos de hepatitis por varicela, uno de ellos se asoció a encefalitis y otro a fallo hepático. Un paciente presentó una pancreatitis aguda asociada a encefalitis. Otro tuvo una enteropatía en la que perdía proteínas y gastritis eosinofílica durante el curso de la varicela.

• **Otros diagnósticos.** Otras complicaciones que se documentaron fueron: otitis media aguda (14 casos), síndrome nefrótico (1 caso), gingivitis (2 casos), adenitis cervical (2 casos), urticaria (1 caso) y trombocitopenia (1 caso).

Terapia antimicrobiana

Setenta y cuatro pacientes de 147 (50,3%) recibieron aciclovir. Este antiviral se administró por vía intravenosa (i.v.) en 67 pacientes, y por vía oral (v.o.) en 7. Sesenta y ocho pacientes (46%) recibieron antibioterapia durante la hospitalización; los

TABLA 2

Principales complicaciones asociadas a la varicela en niños hospitalizados (Hospital Universitario «Son Dureta»)

| Complicaciones | Pacientes n (%) | Edad media (años) | Pacientes con fiebre (%) | Media de días de fiebre al ingreso | Media de días de exantema al ingreso | Estancia media (días) |
|--------------------|--------------------|----------------------|-----------------------------|---------------------------------------|---|--------------------------|
| Celulitis | 19 (13) | 2,7 | 79 | 2,5 | 5,1 | 10,7 |
| Impétigo | 15 (10,2) | 2,2 | 93 | 2,3 | 4 | 8,6 |
| Neumonía | 14 (9,5) | 1,6 | 86 | 2,6 | 4,3 | 21 |
| Convulsiones | 14 (9,5) | 3,5 | 77 | 2,6 | 3,2 | 4,8 |
| Sepsis | 11 (7,5) | 1,9 | 100 | 2,5 | 4,7 | 20,8 |
| Artritis | 7 (4,8) | 2,3 | 71 | 1,7 | 6,2 | 12,7 |
| Varicela purpúrica | 5 (3,4) | 4,3 | 20 | 2 | 3,2 | 4,6 |
| Encefalitis | 4 (2,7) | 6,1 | 50 | 2 | 7 | 12,3 |
| Ataxia cerebelosa | 3 (2) | 5 | 33 | 0 | 5,7 | 7,7 |

antibióticos más frecuentemente prescritos fueron amoxicilina-clavulánico (22/68) y cloxacilina (17/68). La gammaglobulina antivariólica se administró en 2 casos.

Tendencias

La tasa de hospitalización por varicela en el hospital de referencia aumentó significativamente de 2,8 por 1.000 ingresos en el periodo 1995-2000, a 5,7 por 1.000 en el periodo 2001-2005 ($p < 0,0001$). En los mismos periodos hubo un incremento en la prevalencia de sepsis en niños hospitalizados por esta infección (2/46 frente a 9/101; $p = 0,3$). En el periodo 1995-2000, 2 de 8 pacientes (25%) con infección invasiva por *S. pyogenes* eran niños con varicela, frente a 6 de 13 (46%) en el periodo 2001-2005. En estos dos periodos no hemos encontrado diferencias significativas en la edad de los niños hospitalizados por varicela (3 años frente a 2,5) ni en su estancia media de hospitalización (6,9 días frente a 8,4).

Discusión

La tendencia en la incidencia de varicela en la isla de Mallorca ha sido paralela a la de los datos nacionales publicados por el Ministerio de Sanidad⁹. La infección por varicela ha tenido picos cada 2-4 años desde 1982 a 1990, disminuyendo durante el periodo 1991-2005. El número de casos notificados en el periodo 1982-2005 fue equivalente al 65% de la cohorte de nacimientos durante ese periodo. La notificación de los casos de varicela fue consistente, y puede considerarse como completa a lo largo de todo el periodo, siendo este nivel de notificación adecuado para la monitorización de las tendencias de la enfermedad^{9,10}.

La hospitalización por esta infección se documenta fundamentalmente en niños menores de 5 años, que es la edad de máxima incidencia de la enfermedad. La edad media de nuestros pacientes (< 3 años) fue similar a la de otros estudios^{4,11,12}. La incidencia media de hospitalización por varicela primaria en los tres hospitales públicos de Mallorca aumentó significa-

tivamente durante los últimos años. Nuestras incidencias (hasta 26,4/100.000 niños menores de 15 años) fueron mayores que las descritas por otros autores en España, que han estado entre 7,71 y 12,9^{5,6}. Según nuestras estimaciones, el riesgo de hospitalización en los niños con varicela ha aumentado significativamente de 1 por 615 casos de varicela en el periodo 1995-2000, a 1 por 282 casos en el periodo 2001-2005. Estos datos sugieren que, en los últimos años, en nuestra comunidad han aumentado las complicaciones en los niños con varicela.

El análisis de los niños hospitalizados por varicela en el hospital de referencia (aunque no sea estadísticamente significativo) también señala un incremento en la gravedad de las complicaciones desde el año 2001 a 2005. La estancia media de hospitalización aumentó de 6,5 a 8,4 días durante el segundo periodo, lo que sugiere también un aumento en la complejidad de los procesos. Cuando analizamos las complicaciones de la varicela, nuestros hallazgos fueron similares a los descritos en otros trabajos¹³⁻¹⁹. Las complicaciones más frecuentes como causa de ingreso fueron las sobreinfecciones bacterianas y la afectación del sistema nervioso central. El aumento de celulitis y de infecciones invasivas durante el periodo 2001-2005 fue similar a la tendencia descrita por Peterson et al.¹⁷.

La varicela es uno de los principales factores de riesgo de enfermedad invasiva por estreptococo del grupo A. Durante el segundo periodo de estudio, se observó un aumento de enfermedad invasiva por EBHGA, y en el 46% de los casos el paciente tenía como enfermedad de base la varicela. Asimismo, EBHGA se aisló en el 80% de los casos de empiema en niños con varicela, siendo este microorganismo el que con más frecuencia se aisló en esta complicación.

La introducción y uso generalizado de la vacuna antivariólica ha tenido un gran impacto sobre la incidencia y complicaciones de esta enfermedad, como se ha descrito en estudios estadounidenses^{10,23-25}. El descenso se ha observado en todos los grupos de edad, aunque la mayor tasa de disminución se ha observado en el grupo de 1-4 años²⁴. En el momento actual, hay

algunos países europeos que están considerando incluir la vacuna de la varicela en su calendario de vacunación, sin que haya por el momento una estrategia consensuada. En España, aunque la vacuna antivariela fue aprobada por el Ministerio en 2003, las autoridades de salud autonómicas acaban de incluir esta vacuna en los programas de vacunación a la edad de 11 años. Se estima que durante 2005 alrededor del 20% de la población infantil menor de 2 años recibió en nuestro país la vacuna antivariela, siguiendo las recomendaciones de las sociedades científicas pediátricas.

Como se ha podido observar en nuestro estudio, durante los últimos años ha habido un aumento de la hospitalización y de las complicaciones severas por varicela en la isla de Mallorca. Esto ocurre al mismo tiempo que se está produciendo aparentemente una reducción en la incidencia global de esta enfermedad. La mayoría de los pacientes hospitalizados son niños menores de 3 años, y con el actual calendario de vacunación el impacto de la vacuna sobre la carga de enfermedad ha de ser muy escaso. Creemos que el calendario de vacunación recomendado en los Estados Unidos^{24,26}, es decir, iniciando la vacunación a los 12-18 meses de edad, reduciría la incidencia de hospitalización y de enfermedad invasiva en la población pediátrica. Sin embargo, existe cierta preocupación de que este programa pudiese trasladar la incidencia de varicela a edades mayores hasta que se logre un nivel de cobertura de vacunación alto. Este estudio, junto a otros de coste-beneficio que se han realizado en España²⁷, puede ayudar a nuestras autoridades a establecer la mejor estrategia para prevenir la infección por VVZ en niños y adultos en nuestro país.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Dra. Sonia Yeste, del Hospital de Manacor, su ayuda en la obtención de datos para este artículo. ■■■

Bibliografía

- Gershon AA. Varicella-zoster virus. En: Feigin RD, Cherry JD, Demmier GJ, Kaplan SL, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 5.ª ed. Filadelfia: Saunders, 2004; 1.962-1.971.
- Pachón I, Amela C, De Ory F, León P, Alonso M. Encuesta nacional de seroprevalencia de enfermedades inmunoprevenibles. Año 1996. *Boletín Epidemiológico Semanal*. 1998; 6: 93-104.
- Wharton M. The epidemiology of varicella-zoster virus infections. *Infect Dis Clin North Am*. 1996; 10: 571-581.
- Gil A, San-Martín M, Carrasco P, González A. Epidemiology of severe varicella-zoster virus infection in Spain. *Vaccine*. 2004; 22: 3.947-3.951.
- Moraga FA. Complicaciones de la varicela en el niño inmunocompetente. *An Pediatr*. 2003; 59 (Supl 1): 18-26.
- Pérez-Yarza EG, Arranz L, Alustiza J, Azkunaga B, Uriz J, Sarasua A, et al. Hospitalizaciones por complicaciones de la varicela en niños menores de 15 años. *An Pediatr*. 2003; 59: 229-233.
- The Working Group on Severe Streptococcal Infections. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome: rationale and consensus definitions. *JAMA*. 1993; 269: 390-391.
- Varicela: Recomendaciones de vacunación y sus implicaciones en salud pública. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 2005.
- CDC. Evaluation of varicella reporting to the National Notifiable Disease Surveillance System. United States, 1972-1997. *MMWR*. 1999; 48: 55-58.
- CDC. Decline in Annual Incidence of Varicella. Selected States, 1990-2001. *MMWR*. 2003; 52: 884-885.
- Díez-Domingo J, Arístegui J, Calbo F, González-Hachero J, Moraga F, Peña Guitián J, et al. Epidemiology and economic impact of varicella in immunocompetent children in Spain. A nation-wide study. *Vaccine*. 2003; 21: 3.236-3.239.
- Koturoglu G, Zurugöl Z, Çetin N, Hizarcioglu M, Vardar F, Helvacı M, et al. Complications of varicella in healthy children in Izmir, Turkey. *Pediatr Int*. 2005; 47: 296-299.
- Galil K, Brown C, Lin F, Seward J. Hospitalization for varicella in the United States, 1988 to 1999. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21: 931-934.
- Ziebold C, Von Kries R, Lang R, Weigl J, Schmitt HJ. Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: a 1-year survey. *Pediatrics*. 2001; 108: E79. (Fe de erratas: *Pediatrics*. 5 mayo 2004; 113: 1.470.)
- Jaeggi A, Zurbrugg RP, Aebi C. Complications of varicella in a defined central European population. *Arch Dis Child*. 1998; 79: 472-477.
- Maharshak N, Somekh E. Hospitalization for varicella in central Israel. *Acta Paediatr*. 1999; 88: 1.279-1.283.
- 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.
- Riaza M, De la Torre M, Mencia S, Molina JC, Tamariz-Martel A. Complicaciones de la varicela en niños. *An Esp Pediatr*. 1999; 50: 259-262.
- Piqueras AI, Otero MC, Pérez-Tamarit D, Asensi F, Diosdado N, Santos M. Hospitalizaciones por varicela en el Hospital Infantil «La Fe» (Valencia 2001-2004). *An Pediatr*. 2005; 63: 120-124.
- Doctor A, Harper MB, Fleisher GR. Group A beta-hemolytic streptococcal bacteremia: historical overview, changing incidence, and recent association with varicella. *Pediatrics*. 1995; 96: 428-433.
- Vugia DJ, Peterson CL, Meyers HB, Chao SM, Vogt J, Lanson J, et al. Invasive group A streptococcal infections in children with varicella in Southern California. *Pediatr Infect Dis J*. 1996; 15: 146-150.
- Laupland KB, Davies HD, Low DE, Schwartz B, Green K, McGeer A. Invasive group A streptococcal disease in children and association with varicella-zoster virus infection. *Pediatrics*. 2000; 105: E60.
- Seward JF, Watson BM, Peterson CL, Mascola L, Pelosi JW, Zhang JX, et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA*. 2002; 287: 606-611.
- Vázquez M. Varicella zoster virus infections in children after the introduction of live attenuated varicella vaccine. *Curr Opin Pediatr*. 2004; 16: 80-84.
- Patel RA, Binns HJ, Shulman ST. Reduction in pediatric hospitalizations for varicella-related invasive group A streptococcal infections in the varicella vaccine era. *J Pediatr*. 2004; 144: 68-74.
- CDC. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 1996; 45 (No. RR-11).
- Díez-Domingo J, Ridao M, Latour J, Ballester A, Morant A. A cost benefit analysis of routine varicella vaccination in Spain. *Vaccine*. 1999; 17: 1.306-1.311.