

Fascitis necrosante como complicación de varicela en niños previamente sanos. Instituto Especializado de Salud del Niño. 1995 - 2001

Dra. Rosario Inés López Aguilar

Médico Pediatra Residente de Neonatología. Instituto Especializado Materno Perinatal

Dr. Jorge Luis Candela Herrera

Médico Pediatra Asistente del Servicio de Infectología. Instituto Especializado de Salud del Niño

RESUMEN

Objetivos: conocer las características clínico-epidemiológicas de los niños que desarrollaron Fascitis Necrosante (FN) como complicación de Varicela.

Material y métodos: Estudio descriptivo y retrospectivo de casos con diagnóstico clínico de fascitis necrosante como complicación de varicela en niños previamente sanos hospitalizados en el servicio de Infectología del IESN de enero 1995 a diciembre del 2001.

Resultados: De 777 hospitalizaciones por complicaciones de Varicela, se identificaron 24 pacientes con FN. La mediana de edad fue de 28 meses y 16 (67%) correspondieron al género masculino. Hubo historia de contacto intradomiciliario de varicela en 16 casos y uso de AINES durante el brote en 9. El inicio de FN fue en promedio 2,8 días del inicio de la Varicela. En 12 casos hubo atención médica previa y en ninguno se sospechó FN. La región afectada con más frecuencia fue tórax (15 casos). Hallazgos al ingreso: edema, dolor, eritema e impotencia funcional (33%), lesión violácea con o sin flictena (17%), lesión necrótica (50%) y rash escarlatiniforme (42%). Se registró Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica y Síndrome de Shock Tóxico durante la evolución en el 62% y 13% de casos respectivamente pero no se registró fallecimiento.

Conclusiones: La FN relacionada a la varicela es una complicación infecciosa severa y potencialmente mortal en niños previamente sanos. Esta complicación requiere de un diagnóstico precoz y un manejo terapéutico multidisciplinario e intensivo que incluye un debridamiento quirúrgico amplio y una terapia antibiótica apropiada.

SUMMARY

Objectives: To know the clinical and epidemiological features of children with necrotizing fasciitis complicating Varicella.

Material and methods: Descriptive and retrospective review of cases with clinical diagnosis of necrotizing fasciitis complicating varicella in previous healthy children admitted to the Pediatric Infectology ward of the IESN between January 1995 and December 2001.

Results: Of 777 admissions because Varicella complications, we identified 24 patients with necrotizing fasciitis. The median of age was 28 months and 16 (67%) were male. There was history of varicella household contact in 16 cases, 9 patients received NSAID during the Varicella exanthema. The necrotizing fasciitis initiated a median of 2.8 days after de onset of varicella. Twelve cases had medical attention previous to admission but in anyone necrotizing fasciitis were suspected. The region most frequently affected was the thorax (15 cases). The admission findings were: edema, pain, erythema and impaired function (33%), violaceous lesion with or without blisters (17%), necrotic lesion (50%) and scarlatiniform rash (42%). We registered Systemic Inflammatory Response Syndrome and Toxic Shock Syndrome during the evolution in 62% and 13% of de cases respectively, but no patient died.

Conclusion: The necrotizing fasciitis complicating varicella is a severe and potentially fatal infection in previous healthy children. This complication requires early diagnosis and an intensive, multidisciplinary therapeutic approach, including thorough surgical debridement and appropriate antibiotic therapy.

INTRODUCCIÓN

La Fascitis Necrosante (FN) es una complicación poco frecuente, rápidamente progresiva y potencialmente letal en niños con varicela. (9, 30). Se reporta al Streptococcus beta hemolítico del grupo A (SBHGA) como el agente etiológico responsable y la expresión clínica de esta complicación infecciosa es atribuida en gran parte a una respuesta inmune mediada por toxinas.

(3, 2, 5, 25, 33). La FN se caracteriza por la presencia de un infiltrado microbiano y leucocitario de la fascia superficial y de las capas profundas de la piel con la resultante trombosis, vasculitis y necrosis. Es frecuente el desarrollo de una respuesta inflamatoria sistémica severa y una alta letalidad si no se realiza un diagnóstico precoz y un tratamiento médico quirúrgico apropiado (6, 9, 22).

El objetivo del trabajo fue conocer las características clínico-epidemiológicas de los casos de FN como complicación de varicela en niños previamente sanos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo y retrospectivo de casos con diagnóstico clínico quirúrgico de Fascitis Necrosante como complicación de Varicela en niños previamente sanos, hospitalizados en el servicio de Infectología del Instituto Especializado de Salud del Niño (IESN) entre Enero de 1995 a Diciembre del 2001. Se excluyeron los casos con antecedentes de cirugía o traumatismo previo, diabetes, cáncer e inmunosupresión. Se registraron los siguientes datos: edad, género, uso previo de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), duración del brote de varicela, tiempo de presentación de la FN, localización, manifestaciones clínicas al momento del ingreso, curso clínico y tratamiento administrado.

RESULTADOS

En el período de estudio se hospitalizaron 777 casos por complicaciones de Varicela y se identificaron 26 casos de FN; recuperándose 24 historias clínicas para el estudio. La frecuencia anual de hospitalización por FN en niños con varicela varió de 1,1 a 3,8 x 10 000 egresos en el IESN.

La mediana de edad fue 28 meses (rango de 4 a 67) y 16 casos correspondieron al género masculino. En 16 casos se registró antecedente de contacto intradomiciliario con varicela (67%) y en ninguno el contacto con FN. Dos casos tenían diagnósticos previos de asma y eczema, y en 9 casos (37%) se consignó uso de AINES durante el brote de Varicela.

La duración media del brote de Varicela fue de 7 días (3 a 11) y las manifestaciones clínicas compatibles con el inicio de la FN se presentaron entre el primer y quinto día del inicio del brote de Varicela (mediana de 2,8 días).

En 12 casos se registró atención médica previa a la hospitalización de los cuales 7 tuvieron el diagnóstico

de celulitis, por lo que recibieron antibióticos orales. En ninguno se sospechó el diagnóstico de FN.

La región afectada con más frecuencia correspondió al tronco (15 casos) y en 10 casos hubo afectación de más de una región (Tabla 1).

Los hallazgos clínicos de ingreso fueron edema, dolor, eritema e impotencia funcional en 8 casos (33%), en 4 (17%) se observó lesión violácea con o sin flictena, y en 12 (50%) escara necrótica. La fiebre se presentó en todos los casos y en 19 (79%) se refirió aumento de su magnitud como una de las manifestaciones clínicas predominantes al ingreso.

En 10 casos (42%) se registró erupción eritematosa escarlatiniforme que evolucionó a descamación. Quince pacientes (62%) reunieron criterios de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) al ingreso o durante las primeras 48 horas y tres casos (13%) reunieron criterios diagnósticos de Síndrome de Shock Tóxico (SST). En todos los casos se registró evolución de la lesión a escara necrótica de piel y tejidos blandos.

La media del recuento de leucocitos totales al ingreso fue de 14,400 x mm³ (rango 4,000 a 34,900) y del recuento absoluto de abastados de 1,237x mm³ (rango de 0 a 12,913), siendo en el 75% de casos, los recuentos > 500 x mm³.

No se realizó biopsia ni cultivo de muestras de tejido para la confirmación histopatológica de FN o la identificación del germen causal. Sólo en 4 casos se recuperó algún germen mediante el hemocultivo (*Stafilococcus epidermidis*, *Klebsiella sp*, *Streptococcus sp* y *Enterobacter sp*).

La terapia antibiótica empírica inicial fue oxacilina más amikacina (14 casos), oxacilina más clindamicina (7), vancomicina más amikacina (1), oxacilina (1) y clindamicina (1). En 5 casos con terapia inicial de oxacilina y amikacina, se asoció posteriormente clindamicina por respuesta clínica inadecuada. Los resultados del hemocultivo no cambiaron la terapia antibiótica.

En 13 casos (54%) se realizó intervención quirúrgica para la erradicación del foco infeccioso. En 1 caso (4%) este tratamiento se realizó dentro de las 72 horas de admisión, en el resto se realizó después del séptimo día, una vez delimitada la escara necrótica, y en 5 se aplicó posteriormente injertos de piel. La mediana de la duración de la hospitalización fue 18 días (8 a 69) y no se registró fallecimiento.

TABLA I CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE FASCITIS NECROSANTE EN NIÑOS CON VARICELA. INSTITUTO ESPECIALIZADO DE SALUD DEL NIÑO. 1995-2001

Caso	Varicela	Edad (años)	Localización	Características de lesiones	Escara	Dolor	Edema	Lesión violácea
01	SI	3	S, I, P	F,N	SI	SI	NO	NO
02	NO	4	I, P	F,N	SI	NO	NO	NO
03	SI	1	C	F,N	NO	NO	NO	NO
04	NO	4	C	F,N	SI	NO	NO	NO
05	NO	3	C	F,N	NO	NO	NO	NO
06	NO	2	C, S, I	F,N	NO	SI	NO	NO
07	NO	3	S, T	E, D,	NO	SI	NO	NO
08	SI	2	I, T	F,N	SI	NO	NO	NO
09	SI	3	T, P	F,N	NO	SI	NO	NO
10	NO	2	T	E, ED, D	NO	SI	NO	NO
11	NO	2	T	E, D, ED	NO	NO	NO	NO
12	NO	2	T	F,N	SI	SI	NO	NO
13	SI	2	I, T	F,N	NO	NO	NO	NO
14	NO	4	T	E, Ed, D	NO	SI	NO	NO
15	NO	5	T, P	E, Ed, D	NO	SI	NO	NO
16	NO	2	C	Ed,D,F	SI	SI	NO	NO
17	NO	3	I	E,F,D,Ed,V	SI	NO	NO	NO
18	SI	1	C	F,N	SI	SI	NO	NO
19	SI	2	P	F,E,D,Ed,V	SI	SI	SI	SI
20	NO	4	T	E,F,D,V	SI	SI	SI	SI
21	NO	2	S, T	E,F,D,Ed,	NO	SI	NO	NO
22	NO	1	S	F,E,Ed,D	NO	SI	NO	NO
23	SI	4	C,S,I,T	F,N	NO	NO	NO	NO
24	NO	3	T	F,E,ED,D,V	NO	SI	SI	SI

C: cervicofacial
T: tronco
S: miembro superior
I : miembro inferior P: perine
F: incremento de magnitud de fiebre

E: eritema
Ed: edema
D: dolor
V: lesión violácea con o sin flictena
N: escara necrótica



DISCUSIÓN

Desde fines de la década de los 80 se ha reportado un incremento de casos de Fascitis Necrosante en niños que estuvieron afectados con Varicela. Nuestro estudio es una revisión retrospectiva de 24 casos de Fascitis Necrosante como complicación de varicela en niños previamente sanos y aunque en ningún caso se determinó el agente etiológico o se obtuvo la confirmación histopatológica, las características epidemiológicas y clínicas concuerdan con las descritas en las series de casos de FN por SBHGA reportadas en la literatura ^(17, 19, 31,33).

En un estudio de complicaciones motivo de

hospitalización en niños con varicela, Candela J ⁽⁷⁾ reportó 7,1 casos de FN en niños con Varicela x 10000 egresos hospitalarios en el ISN de Lima-Perú en 1993.

En el período del presente estudio se registró una tasa de 1,0 a 3,8 casos de FN por 10000 egresos hospitalarios. Los niños menores de 5 años, constituyen el grupo afectado con más frecuencia ^(7,10) probablemente debido a que actualmente la varicela se presenta con mayor frecuencia en esta población.

La relación entre Fascitis Necrosante y Varicela no está totalmente aclarada. Las lesiones dérmicas de la varicela serían la puerta de entrada del SBHGA residente en la piel. Adicionalmente el virus varicela zoster produciría una inmunosupresión transitoria que incrementaría el riesgo de sobreinfección.

Se ha reportado que la frecuencia de infecciones severas por SBHGA ha aumentado hasta tres veces en las décadas pasadas; habiéndose correlacionado con el resurgimiento de cepas más virulentas de SBHGA portadoras de proteína M de los tipos 1 y 3^(6, 10, 17, 20, 23,25).

Concurrentemente ha habido un incremento de cepas productoras de exotoxinas pirogénicas A y B las cuales al actuar como superantígenos mediarían la fiebre, daño tisular y shock tóxico por activación policlonal de células T y la consiguiente gran producción de citoquinas como el factor de necrosis tumoral, interleuquina 1 beta e interleuquina 6. Las infecciones asociadas con la presencia de exotoxina A son frecuentemente graves y caracterizadas por rash escarlatiniforme, necrosis tisular y shock ^(5, 6, 10, 17, 20, 23,25).

Uno de los factores de riesgo asociados en los casos de FN es el antecedente de contacto intradomiciliario con un caso de varicela ⁽²⁸⁾, probablemente porque los casos secundarios de varicela se caracterizan por un mayor número de lesiones vesiculares y prurito más intenso; incrementando la posibilidad de rascado y sobreinfección.

En la década del 90, aparecieron reportes que sugerían una asociación causal entre la administración de AINES y el desarrollo de FN, explicada por la producción de una alteración en la quimiotaxis, fagocitosis y actividad bactericida de los granulocitos ^(5, 25,33). Un estudio reciente ⁽²⁰⁾, no ha confirmado esta hipótesis y sugiere más bien que su uso, al atenuar la fiebre y las manifestaciones inflamatorias podría retardar la

búsqueda de atención médica impidiendo un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno. En nuestro estudio 38% de los casos reporta el uso de AINES previo al diagnóstico de FN y el total de estos presentaron estadios avanzados de FN al momento de la admisión.

La dificultad para el reconocimiento de la FN en estadios tempranos, cuando el tratamiento es más exitoso, es una constante en la mayoría de los reportes. Esto se debe a que sus manifestaciones iniciales suelen confundirse con una celulitis o con la Varicela per se ^(5, 9, 11,17). La resonancia magnética es una ayuda útil para el diagnóstico precoz al poder delimitar la extensión del compromiso de partes blandas, pero su alto costo limita su uso en nuestro medio. El desarrollo de SIRS (62%) y SST (13%) en las primeras 48 horas de admisión recalca la importancia de un diagnóstico y tratamiento precoz que debe incluir el manejo en una unidad de cuidados intensivos.

En los casos sospechosos de FN no se debe retardar la intervención quirúrgica la cual es útil tanto para el diagnóstico definitivo como para el tratamiento precoz.

El uso de biopsia por congelación ha reducido el tiempo para el diagnóstico y ha mejorado la sobrevida.

Adicionalmente la presencia de infiltrado de neutrófilos en la biopsia del margen de la lesión ayudaría a establecer el margen de debridamiento. El procedimiento quirúrgico debe incluir una incisión amplia del área comprometida que debe abarcar en profundidad la fascia muscular, de manera de examinar todos los planos de tejido y el músculo subyacente. La erradicación quirúrgica temprana del tejido infectado y necrosado ayuda a reducir la población bacteriana y favorece una respuesta más rápida y efectiva al tratamiento antimicrobiano. Uno de los hallazgos más llamativos en nuestra revisión, en comparación con lo recomendado en la literatura ^(5, 9, 17,29), es la falta de manejo quirúrgico temprano durante la admisión, predominando el criterio de realizar escarectomía cuando el proceso infeccioso sistémico se ha resuelto y la escara necrótica está delimitada. Esta conducta explicaría la prolongada estancia hospitalaria registrada en nuestra serie comparada con la de otros reportes (media de 18 días vs. 10 días).

En FN los hemocultivos tienen un bajo rendimiento diagnóstico por lo que es importante el cultivo de la biopsia del área comprometida para el aislamiento del agente causal. En nuestro estudio las bacterias aisladas de hemocultivos se consideraron

contaminantes y no determinaron un cambio de la terapia antimicrobiana empírica inicial que en la totalidad de los casos incluyó cobertura contra SBHGA y *Staphylococcus aureus*.

En los casos de FN en niños previamente sanos con varicela, la cobertura antibiótica inicial debe incluir al SBHGA, y se deben utilizar las dosis máximas por vía endovenosa. Aún cuando las cepas de SBHGA son consideradas hasta la actualidad universalmente sensibles a la penicilina; Eagle demostró que cuando este organismo está presente en concentraciones mayores de 10^7 /mm³ en el sitio de la infección, la penicilina puede ser menos efectiva, circunstancia conocida como el «efecto inóculo»^(5,34). Grandes inóculos de SBHGA alcanzarían rápidamente la fase de crecimiento estacionario y expresarían bajos niveles de proteínas ligadores de penicilina. En contraste, la Clindamicina al actuar inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas a nivel ribosomal no es afectada por el «efecto inóculo». Adicionalmente la Clindamicina inhibe la síntesis de la proteína M, exotoxinas pirógenas y proteasas del SBHGA, productos implicados en la invasividad, injuria tisular y la producción de shock tóxico. Sin embargo no se recomienda usar monoterapia empírica inicial con Clindamicina porque una pequeña proporción de SBHGA puede ser resistente a este antibiótico⁽¹¹⁾.

El beneficio de la terapia con oxígeno hiperbárico en los casos de FN en niños con varicela es aún controversial. El fundamento teórico está basado en un mejoramiento de la respuesta leucocitaria del huésped al incrementar la oxigenación del tejido comprometido en el sitio de la infección. También favorecería la curación de la herida al aumentar el depósito de colágeno, angiogénesis y reepitelización^(5,34). Sin embargo se describen complicaciones asociadas a esta modalidad terapéutica por lo que debe valorarse el benéfico potencial en relación a los riesgos conocidos.

La letalidad reportada en la literatura varía de 10 a 76%. En EEUU, entre 1989 y 1991, se reportó una tasa de letalidad de 28%. Brogan en 1995, en 14 casos no hubo letalidad y Candela en 1993⁽⁷⁾, reporta una letalidad del 14% en una serie de 8 casos. En el período de nuestro estudio no se registró fallecimiento.

La medida más efectiva para prevenir la FN en niños previamente sanos está relacionada con la prevención

de la Varicela mediante la inmunización activa universal de los susceptibles con la vacuna a virus vivo atenuado derivada de la cepa OKA, que ha demostrado ser segura y efectiva. No se recomienda la profilaxis antibiótica en los contactos domiciliarios de los casos de fascitis necrosante.

CONCLUSIONES

Las características clínicas y epidemiológicas de los casos estudiados concuerdan con lo reportado en las series de Fascitis Necrosante por *Streptococcus beta hemolítico* del grupo A en niños con varicela, mostrando que es una complicación poco frecuente, severa y potencialmente fatal. Para reducir la morbilidad y letalidad ocasionada por esta complicación es importante un diagnóstico y tratamiento quirúrgico precoz, terapia antibiótica empírica inicial de amplio espectro con actividad contra el SBHGA y manejo de soporte en una unidad de cuidados intensivos.

Se propone una guía de manejo hospitalario inicial para reducir la morbilidad, estancia hospitalaria y letalidad de los casos de FN.

1. Sospechar FN en niños con Varicela en las siguientes circunstancias:
 - Fiebre en ascenso después de 48 a 72 horas del inicio del brote, o reaparición de la fiebre después de 24 horas.
 - Celulitis con respuesta clínica inadecuada a las 48 horas de terapia antibiótica apropiada.
 - Dolor localizado desproporcionado al aspecto clínico.
 - Presencia de erupción escarlatiniforme.
 - Presencia de taquicardia o hipotensión.
2. Exploración quirúrgica dentro de las primeras 72 horas de admisión, para confirmación diagnóstica y tratamiento quirúrgico precoz.
3. Terapia antimicrobiana empírica inicial por vía endovenosa:
 - Penicilina G sódica 300 a 400 mil U/Kg/día más Clindamicina 40mg/kg/día.
 - Oxacilina 200 mg/kg/día más Clindamicina 40 mg/kg/día.
 - Vancomicina 40 mg/kg/día más Clindamicina 40 mg/kg/día en casos con alergia a la penicilina
4. Tratamiento de soporte en una unidad de cuidados intensivos

BIBLIOGRAFÍA

1. Aebi C, Ahmed A, Ramilo O. Bacterial complications of Varicella primary in children. *Clinical Infectious Disease* 1996; 23: 698-705.
2. Arvin A. Varicella Zoster. *Clinical Microbiology reviews*. 1995; 9 (3): 361-381.
3. Basma H and col. Risk factor in the pathogenesis of invasion Group A Streptococcal infectious: role of protective Humoral Immunity. *Infection and Immunity*; 1999; 4 (67): 1371-1377.
4. Bisno A, Stevens D. Review articles: current concepts: streptococcal infections of skin and soft tissues. *The New England Journal of Medicine* 1996; 334 (4).
5. Brogan T, Nizet V, Waldhausen J. Group A streptococcal Necrotizing Fasciitis complicating primary Varicella: a series of fourteen patients. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 1995; 14 (7): 588-594.
6. Brogan T, Nizet V. A clinical approach to differentiating Necrotizing Fasciitis from simple cellulitis. *Infectology Medicine* 1997; 14 (9): 734-738.
7. Candela J. Complicaciones de la Varicela en niños. *Boletín de la Sociedad Peruana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales*. 1994.
8. Center for Disease Control. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. *JAMA*: 1993; 269: 390-391.
9. Childs S. Necrotizing fasciitis: challenging management of a septic wound. *Orthopedic Nursing* 1999; 18 (2).
10. Choo PW, Donahue JG, Manson JE. The epidemiology of Varicella and its complications. *Journal Infectious Diseases* 1995; 172 (3): 706-712.
11. Committee on Infectious Diseases. Severe invasive Group A Streptococcal Infections Diseases. *Pediatrics* 1998; 101 (1): 136-140.
12. Doctor A, Harper M, Fleisher G. Group A B-Hemolytic Streptococcal Bacteremia. Historical overview, changing incidence and recent association with Varicella. *Pediatrics* 1995; 96 (3): 428-433.
13. Feigin R. *Tratado de Infecciones en Pediatría*. Tercera edición (Segunda edición en español 1995). Interamericana Mc Graw. 1419-1439.
14. Fisher R, Edwards, K. Varicella Zoster. *Pediatrics en review* 1998; 19 (2).
15. Gershon A, La Russa P. Infecciones por el virus de la Varicela Zoster. Capítulo 37. Pag 620-649. *Enfermedades infecciosas pediátricas*. Krugman. Décima edición. Año 1999.
16. Gómez R, De la Torre M., Bartolomé M, Molin JC, Tamariz-Martel, A. Complicaciones de la Varicela en niños. *Anales españoles de Pediatría*. 1999; 3(50): 259-262.
17. Green R, Dafoe D, Raffin T. Necrotizing Fasciitis. *Chest* 1996; 110 (1): 219-229.
18. Jackson M, Burry V, Olson L. Complications of Varicella requiring hospitalization in previously healthy children. *Pediatrics Infectious Diseases*. 1992; 11: 441-445.
19. Jaeggi A, Zurbrugg RP, Aebi C. Complications of Varicella in a defined central European population. *Archives Diseases Childhood* 1998; 79 (6): 472- 477.
20. Lesko S and col. Invasive Group A Streptococcal Infections and Nonsteroidal Antiinflammatory Drug use among children with Primary Varicella. *Pediatrics* 2001;5(100).
21. Mandel Douglas and Benett´s. Principles and practice of Infectious Diseases. Fifth edition 2000. Chapter 185: 1580-1585.
22. Mandel Douglas and Bennett´s. Principles and practice of Infectious Diseases. Fifth edition 2000. Chapter 15. 2100-2117.
23. Meneghello. *Pediatría*. Editorial Médica Panamericana. Quinta edición. 1997; 987-993.
24. Oficina de Estadística e Informática del Instituto de Salud del Niño. Resumen de Estadísticas durante 1995 a 2001.
25. Peterson C. y col. Risk factor for invasive group A streptococcal infections in children with Varicella: a case-control study. *Pediatrics Infectious Diseases Journal* 1996; 15: 151-156.
26. Pollard A and col. Lesson of the web: potentially lethal bacterial infection associated with Varicella zoster virus. *British Medical Journal*: 1996; 313: 283-285.
27. Randall G y col. Varicella-zoster. *Pediatrics in Review*. 1998; 2 (19): 62-67.
28. Report of the committee on Infectious Diseases. Twenty-fourth edition. Pag: 573-585.
29. Stevens D. Necrotizing Fasciitis: Don´t wait to make a diagnosis. *Infections in Medicine* 14(9): 684-688.
30. Weiss K, Laverdiere M. Group A streptococcus invasive infections: A review. *Canadian Journal of Surgery* 1997; 10 (1).
31. Yawn B, Yawn R. Community impact of childhood Varicella infection. *Journal of Pediatrics* 1997; 130 (5).
32. Zerr D, Rubens C. NSAIDS and necrotizing fasciitis. *The pediatrics Infectious Diseases Journal* 1999; 18(12): 724-725.
33. Zerr D, Alexander E, Duchin J, Koutsky L, Rubens C. A case-control study of Necrotizing Fasciitis during primary Varicella. *Pediatrics* 1999; 103 (4): 783-790.
34. Zerr D, Rubens C. NSADIS and Necrotizing Fasciitis. *Pediatrics Infectious Diseases*. August 1999; 725-726.
35. Zimbelman J, Palmer A, Todd J. Improved outcome of clindamycin compared with beta-lactam antibiotic treatment for invasive Streptococcus pyogenes infection. *Pediatrics Infectious Diseases Journal*, 1999; 18: 1096-1100.