



Modelo Predictivo para la selección de los empleados candidatos a la vacuna contra Varicela Zoster en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”

María de los Ángeles Ruiz¹, Wilbert Alfaro³, María Luisa Ávila² y Louise Maranda C.⁴

Introducción

En Costa Rica, durante el periodo comprendido entre 1991 y 2002, se reportaron de 16.817 a 30.939 casos de varicela, por lo que la tasa osciló de 544 a 802 por 100.000 habitantes (7). Es importante mencionar que el sub registro de esta patología es elevado, ya que es considerada una infección viral de poca relevancia y que no todos los individuos acuden en busca de ayuda médica. Por lo general, las familias consultan cuando se brota el primer miembro y no regresan de nuevo, a menos que los eventos secundarios se compliquen (14).

En el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” (HNN), entre enero de 1993 y enero del 2003, se ingresaron un total de 631 niños por complicaciones derivadas de la varicela. Un 25% fueron neonatos, cuyas madres contrajeron la infección durante el embarazo o en el post-parto inmediato (15). Aún cuando ésta es la patología menos frecuente en las estadísticas de infección nosocomial en este centro hospitalario (2%), es la que más impacto causa en cuanto a repercusiones (11).

Está documentado, que por cada hora de exposición, el riesgo de contagio entre los susceptibles es de un 20% (3). Un solo evento de esta patología puede infectar hasta un 30% de las personas susceptibles a su alrededor (8). Por eso, el abordaje de los casos y sus contactos es prioritario, aún cuando sea complicado y costoso desde el punto de vista técnico-administrativo (12).

Se hace necesario aislar unidades y usar equipo especial, lo que encarece el cuidado de los pacientes, por otra parte, los contactos deben ser protegidos, ya sea aplicando la vacuna varicela-zoster o la gama globulina específica contra el Virus Varicela Zoster (VVZ) y aún así, los casos secundarios se pueden presentar (1).

La mayoría de las intervenciones para su control, son post-exposición y dirigidas a los pacientes, particularmente a los más susceptibles y de alto riesgo. El abordaje de los trabajadores se ha postergado, pese a que el personal de salud sero negativos por varicela juega un papel importante en la cadena de transmisión, ya que estos pueden adquirir la enfermedad en su hogar e introducirla al hospital o viceversa.

- 1 Enfermera Programa Control y Prevención de Infecciones, Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, Caja Costarricense de Seguro Social, San José, Costa Rica
- 2 División Inmunología y Diagnóstico Viral. Laboratorio Clínico, Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, Caja Costarricense de Seguro Social.
- 3 Infectóloga, Servicio de Infectología, Hospital Nacional de Niños, “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, Caja Costarricense de Seguro Social.
- 4 Posgrado Regional en Ciencias Veterinarias Tropicales, Universidad Nacional de Costa Rica.





Las exposiciones intra hospitalarias debidas a brotes en el personal de salud en el HNN hasta setiembre del 2002, sumaron un total de 15 (5). Cualquier esfuerzo que se realice en el planeamiento de medidas para prevenir la diseminación del VVZ en los centros de atención, resulta beneficiosa para los pacientes, el personal y la institución.

El objetivo del presente estudio fue analizar los factores asociados a la susceptibilidad de los trabajadores a la infección por VVZ y seleccionar el mejor modelo para elegir los candidatos a la vacunación.

Materiales y métodos

Este es un estudio analítico de casos y controles, que se realizó basado en la encuesta “Antecedentes de Exposición a la Varicela”, aplicada por el Comité de Prevención y Control de Infecciones Intra hospitalarias del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, entre setiembre y octubre de 1999 (4).

La población fue el total de empleados que participó en la misma (917 personas) y se seleccionaron como casos, los 87 trabajadores con anticuerpos contra la varicela menores o igual a 69 mUI/ml), según la prueba serológica usada (Enzignost®Anti-VZV/IgG de la casa DADE BEHRING), independientemente de cualquier otra característica como edad, sexo, profesión u otros. Los controles se extrajeron a través de un muestreo aleatorio simple, al azar, de los 830 empleados que documentaron anticuerpos contra la varicela mayores de 69 mUI/ml. Debido a que la información estaba disponible sin ningún costo adicional, se determinó asignar 2 controles por cada caso (174 empleados).

El estudio persiguió determinar la probabilidad de ser susceptible al VVZ (Pr[suscep.]) dado la historia auto referida de varicela ($\beta 1+$) y tomando en cuenta la edad ($\gamma 1$), el antecedente de contacto ($\gamma 2$), la profesión-servicio ($\gamma 3$) y el género ($\gamma 4$).

Este diseño se esquematizó para el análisis multi variado conforme al modelo logístico de la siguiente manera:

Pr[suscep.]	=	$\beta 1+$	$\gamma 1+$	$\gamma 2+$	$\gamma 3+$	$\gamma 4$
		Historia Varicela	Edad	Historia Contacto	Profesión-Servicio	Género

Para introducir las variables al modelo anteriormente citado, se codificaron como se describe a continuación:

- **Pr[suscep.]**: Fue la variable dependiente o de salida y expresó la probabilidad de ser candidato a la vacunación, según los resultados del nivel de anticuerpos. Se codificó 1 para los susceptibles o casos (Anticuerpos contra VVZ ≤ 69 mUI/ml) y 0 para los no susceptibles o controles (Anticuerpos





- contra VVZ > 69 mUI/ml).
- **(β1):** Fue la variable independiente de exposición, la cual se refiere a la historia auto referida de varicela. Debido a que en la toma de decisiones, una historia dudosa tiene el mismo valor que una historia negativa, se codificó esta variable como dicotómica: 0 para quienes padecieron la varicela y 1 para quienes referían una historia negativa o dudosa.
 - **(γ1):** Edad. Esta variable se determinó como la primer variable independiente de ajuste. La codificación se hizo por grupos etáreos y se basó en el antecedente de que a mayor edad, mayor probabilidad de tener anticuerpos protectores y, por ende, menor riesgo de desarrollar un cuadro de varicela. Se codificó 3 para los < 30 años, 2 para personas entre 31 y 40 años, 1 para individuos de 41 a 50 años y 0 para > 50 años.
 - **(γ2):** Historia de Contacto. Esta segunda variable de ajuste, se definió como positiva cuando el trabajador refirió haber tenido un nexo epidemiológico claro con la enfermedad (hijos, hermanos, pacientes o compañeros de trabajo enfermos) y como negativo cuando no indicó un contacto conocido, lo que hace suponer que tiene más probabilidades de que sea susceptible. Se codificó de dos maneras, independientemente de donde o cuando ocurrió el contacto: 0 para los Positivos y 1 para los Negativos.
 - **(γ3):** Riesgo. Según Profesión-Servicio: (Prof/Serv). Esta tercera variable de ajuste se planteó tomando en cuenta la profesión y la unidad de trabajo de los empleados. Quienes por la naturaleza de su puesto no tienen contacto con los pacientes (personal administrativo), se definieron para efectos de la investigación como de riesgo nulo; aquellos que tienen un contacto medio y/o esporádico (personal de servicios de apoyo) se catalogaron de riesgo moderado y quienes tienen contacto diario y constante con ellos y, por ende, más probabilidad de ser seropositivos (trabajadores de la salud) se definieron como de alto riesgo. Esta variable se codificó 2, 1 y 0 respectivamente.
 - **(γ4):** Género. Esta última variable de ajuste se codificó 0 para el sexo femenino y 1 para el masculino, esto debido a que las mujeres muestran una superioridad porcentual significativa en cuanto a la historia de contacto con respecto a los hombres y, por ende, se suponen menos susceptibles al virus (13).

Para el procesamiento y análisis de la información, las variables seleccionadas fueron codificadas manualmente de acuerdo al modelo propuesto. Posteriormente, se elaboró una base de datos en EXCEL® (Microsoft Corp.®).

Mediante el programa EGRET y utilizando como herramientas la estratificación y la regresión logística, se realizó un análisis crudo y ajustado de las diferentes variables que se tomaron en cuenta en el modelo, con el objetivo de valorar el grado de confusión y/o modificación de efecto que pudieran aportar a la relación en estudio.





Para evaluar confusión en las variables independientes, se utilizó el criterio de discrepancia del 10% entre los OR's del modelo crudo, con respecto al ajustado (10). La modificación del efecto se determinó, observando la diferencia entre estratos y los intervalos de confianza (I.C) al 95%.

Concluida esta primera etapa, mediante la regresión logística, se procedió a corroborar la modificación del efecto en los estratos, considerando que es un modelo con mayor potencia y que podía contribuir a corregir tanto el efecto, como la precisión de los resultados. Para ello se realizó la prueba de las interacciones, utilizando la metodología descendente. Se construyó un modelo lleno con las variables de ajuste antes mencionadas y seis interacciones que se consideraron con interés biológico (12 parámetros): varicela por edad, varicela por profesión, varicela por sexo, profesión por sexo, profesión por edad y sexo por edad. Este se comparó con un segundo modelo sin interacciones con seis parámetros.

La hipótesis nula (H_0) que se planteó a este nivel, fue porque las interacciones no eran significativas ($H_0: \delta_1 + \delta_2 + \delta_3 + \delta_4 + \delta_5 + \delta_6 = 0$). Para refutarla se utilizó la Prueba de Razón de Verosimilitud (LR). El resultado de la misma, con 6 grados de libertad, fue altamente significativa ($P < 0.001$). Por tanto, no se aceptó H_0 y se prosiguió con la prueba de las interacciones.

Se montó nuevamente el modelo básico y se probó una a una cada interacción. Para juzgarlas se utilizó la prueba de LR. El criterio estadístico de significancia utilizado para esta evaluación fue < 0.05 .

Resultados

El análisis crudo de la primera fase en la que se corrió el modelo univariado para evaluar la probabilidad de que un trabajador fuera susceptible (salida) dado la historia de varicela (exposición), dio como resultado un OR de 1.829 (IC 95%: 1.087; 3.076) y un valor de p de 0.023. En el Cuadro N° 1 se resumen los resultados de estratificar esta relación para estimar la existencia de confusión, así como la modificación de efecto entre estratos. La diferencia porcentual entre el OR crudo y el ajustado de Mantel y Haenzel no alcanzó en ningún caso el 10%, por lo tanto se concluye que ninguna de las variables induce a la confusión.

La modificación entre estratos fue evidente, aunque no significativa en el 100% de las circunstancias. Ser mayor de 50 años tuvo un efecto protector. En comparación con este grupo, que se designó como grupo basal, los trabajadores entre 41 y 50 y los de 31 a 40 años mostraron respectivamente 1,96 y 1.48 veces más riesgo de ser susceptibles a la varicela, sin sugerir una relación dosis respuesta y en ninguno de ellos los intervalos de confianza o el valor de p fueron significativos. El grupo menor de 30 años evidenció un riesgo 3.86 veces mayor de ser susceptible que los mayores de 50. Tanto el intervalo de confianza como el valor de p fueron significativos para este estrato.

La estratificación según la variable profesión-servicio, mostró una diferencia de riesgo por estratos y una tendencia a subir conforme disminuye el riesgo



de exposición al virus, pero la significancia estadística sólo se documentó en el estrato de los trabajadores que se desempeñan en áreas de un supuesto riesgo bajo de circulación del VVZ. Ellos tienen 2.95 veces más probabilidades de ser susceptibles, que el nivel basal.

Cuadro N° 1
OR crudo entre la probabilidad de ser susceptible dado la historia de varicela y OR específico por estratos con su respectivo intervalo de confianza y valor de p

OR CRUDO SUS/VARI	VARIABLE DE ESTRATIFICACIÓN	OR	IC 95%	VALOR P	DATOS AJUSTADOS MANTEL-HANSEL	DIFERENCIA PORCENTUAL ENTRE OR CRUDO Y AJUSTADO
	EDAD					
	> 50 años (0)	0.46	0.09; 2.39	0.292	OR= 1.84	
	41-50 años (1)	1.96	0.58; 6.69	0.227	P = 0.020	0.6%
	31-40 años (2)	1.48	0.48; 4.58	0.447		
	< 30 años (3)	3.86	1.42; 10.67	0.003		
OR = 1.829	PROF/SERV					
IC 95%	Nulo (2)	2.95	1.14; 7.72	0.013	OR= 1.83	
1.087; 3.076	Moderado (1)	2.79	0.57; 14.23	0.148	P = 0.022	0.06%
P= 0.023	Alto (0)	1.12	0.49; 2.56	0.775		
	SEXO					
	Femenino (0)	1.68	0.82; 3.44	0.127	OR= 1.84	0.6%
	Masculino (1)	2.13	0.84; 5.43	0.81	P = 0.023	
	CONTACTO					
	Positivo (0)	1.61	0.90; 2.91	0.089	OR= 1.72	5.96%
	Negativo (1)	3.57	0.40; 37.70	0.187	P = 0.043	

Con respecto a la estratificación por sexo y la historia de contacto, el riesgo de ser susceptible fue 2.13 veces más frecuente en los hombres, con respecto a las mujeres y 3.57 veces más común en los individuos que refirieron no haber tenido contacto con la enfermedad, con respecto a quienes indicaron contacto positivo con ella. Sin embargo, estas variables no fueron significativas según el intervalo de confianza y el valor de **p**.

La única variable que dio evidencia de hacer sinergismo con la exposición, según la prueba de LR, fue la edad, ya que la interacción **vari x edad (varicela por edad)**, mostró una **p** < 0.024. La variable profesión-servicio con la regresión logística no demostró significancia estadística.

Dado que las variables profesión-servicio, sexo y contacto no son confusoras, ni mostraron ninguna modificación en el efecto, se retiraron del modelo. Se concluyó que el modelo ideal para la selección de los candidatos a la vacunación





contra la varicela zoster en la población en estudio debe basarse en la historia de exposición a la enfermedad y tomar muy en cuenta la edad.

Conclusiones

En primera instancia, se encontró una asociación entre la condición de susceptibilidad a la varicela y la historia negativa o dudosa de dicha enfermedad. El riesgo de ser susceptible en los individuos que refirieron una historia negativa o incierta de varicela fue 1.829 veces más frecuente con respecto a quienes indicaron una historia positiva.

La edad es una variable que mostró significancia estadística como factor modificador del efecto en esta relación y es importante considerarla a la hora de seleccionar los candidatos a la vacunación contra varicela. Varios estudios han demostrado la asociación antes mencionada. Los diferentes autores refieren que la sero prevalencia a la varicela se incrementa con la edad, con un rango de sero positividad del 21% entre 1-4 años de edad; un 56% entre 5-9 años y un 83% entre 10-15 años (2, 6, 8).

Los menores de 30 años demostraron ser el grupo más crítico y por ende al que se le debe dar prioridad, sin que eso signifique, excluir a los trabajadores de los grupos etáreos mayores; que si bien en términos globales mostraron menor riesgo de ser susceptibles, podrían ser los más perjudicados en caso de ser infectados (9), ya que la varicela es más grave entre más adulto sea el individuo. Estudios realizados en América Latina, revelan que a pesar de que la mayoría de la población adulta es seropositiva, un 19% de ellos continúan siendo susceptibles, lo que conlleva a un riesgo mayor de complicaciones. Se estima que la mortalidad atribuida a estos casos podría ser entre 20 a 50 casos años/país (14).

Los resultados del análisis estratificado de acuerdo a la variable profesión-servicio sugieren una mayor prevalencia de anticuerpos en el personal que se supone esta en constante exposición al virus, pero la diferencia no fue significativa. Esta asociación está descrita por diferentes estudios que indican que en ambientes de alta circulación al VVZ, la sero prevalencia de anticuerpos puede llegar a ser de un 90% a 95%. En tanto que en ambientes de baja incidencia, los individuos tienen más probabilidad de permanecer sero negativos (8). No obstante, a falta de significancia estadística, en los estratos de riesgo moderado y alto según profesión-servicio, se sugiere que esta variable no sea tomada en cuenta para la selección de los candidatos a la vacuna, de manera que todos los empleados sean incluidos en el programa, independientemente de su profesión y la unidad de trabajo.

El riesgo de ser susceptible según el género no se demostró, aún cuando las mujeres al constituir la mayor proporción de individuos en contacto con los pacientes, estén más expuestas que los varones. De hecho la literatura no refiere que el género sea un factor de riesgo para el VVZ (3,8,9).



La historia de contacto con la enfermedad sugirió un efecto biológico en aquellos individuos que no tienen historia conocida de contacto. Ellos mostraron 3.57 veces más riesgo que aquellos que refieren un nexo epidemiológico conocido, pero el valor de p y el intervalo de confianza no evidenciaron significancia estadística. Los estudios indican que la sero prevalencia de anticuerpos en los individuos expuestos al VVZ, depende no sólo de la incidencia y la prevalencia de la infección, sino además de la cercanía y la frecuencia del contacto (3,8,9).

Se concluye que a pesar de que esta variable no se puede considerar como significativa para el modelo predictivo que se desea proponer en este estudio, no se debe desechar como hipótesis de investigación a futuro, porque el hecho de que no se haya contado con la potencia requerida para demostrar el efecto, no significa ausencia de riesgo.

Recomendaciones

Se determina que el mejor modelo predictivo para la selección de los empleados candidatos a la vacuna contra la Varicela Zoster, en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", deberá estar basado en la historia de varicela y tomar en cuenta la edad. Se recomienda que el plan de inmunizaciones esté dirigido básicamente a aquellos individuos menores de 30 años con historia negativa o incierta de varicela. Esto no descarta la necesidad de valorar individualmente otros casos que en circunstancias especiales ameritarán ser vacunados también.

Bibliografía

1. APIC Guidelines Committee.: APIC Position Paper: Immunization Am. J. Infect. Control 27: 3, 1999.
2. Arbeter A.: Clinical Trials of Varicella Vaccine in Healthy Adolescents and Adults. Infect. Dis. Clin. North. Am. 3: 609, 1996.
3. Bucens I., Edmond K., Miller A. & Johnston F.: Varicella-zoster virus in pregnant Women and babies. The Northern Territory Disease Control Bulletin. 1999; Vol 6 (4): 8-9.
4. Comité Prevención y Control de infecciones Intrahospitalarias (CPCIH), Encuesta "Antecedentes de exposición a la Varicela", Hospital Nacional de Niños, Setiembre-Octubre, 1999.
5. Comité Prevención y Control de infecciones Intrahospitalarias (CPCIH), Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", San José, Costa Rica. Archivos 2002.
6. Halloran E.: Epidemiologic effects of Varicella Vaccination Infect. Dis. Clin. North. Am. 3: 631, 1996.
7. Costa Rica. Ministerio de Salud. Sección Vigilancia Epidemiológica. Datos estadísticos. 2001.
8. Myers M. & Laurence R.: Varicela-Zoster Virus. En: Nelson textbook of Pediatrics, 16 ed., U.S.A.: Saunders Company, 2000.
9. Organización Panamericana de la Salud (OPS). "Varicela-Herpes Zoster". En: El control de las enfermedades transmisibles. 17 ed. Washington: OPS; 665, 2002.
10. Rothman, K.: Epidemiología Moderna. Madrid, Ediciones Díaz de Santos S.A.; 1987.





11. Ruiz M. & Ávila M.: Panorámica de la Infección Nosocomial, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", 2001.
12. Ruíz M.: Comunicación oficial a la Dirección General. Repercusiones Socio-económicas derivadas de los brotes de infección nosocomial por varicela en el personal hospitalario, San José, Costa Rica: Setiembre, 2002.
13. Ruíz M., Alfaro W., Ávila M., et al.: Análisis descriptivo de los antecedentes de exposición al virus Varicela Zoster en los trabajadores de un Hospital Pediátrico. Revista Médica Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera vol 39, 2004.
14. Salleras L., Pujals J. & Salleras, M.: Vacuna antivari-cela-zoster. En: Vacunas Preventivas. Salleras, L. (ed) 2da Edición, Ed. Masson, 2000. pp: 1064.
15. Unidad de Investigación y Análisis. Departamento de Documentos Médicos y Estadísticos. Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", 2001.

