

Prevalencia de anticuerpos contra varicela en una población de Montevideo, Uruguay

DRES. JORGE QUIAN¹, RICARDO RÜTTIMANN², LOREDANA MATRAI³

Resumen

Objetivo primario: determinar la prevalencia de anticuerpos antivari-cela-zoster (anti VZV) en una población sana, residente en Montevideo.

Objetivo secundario: determinar la prevalencia de anti-VZV, estratificada por variables demográficas.

Métodos: estudio descriptivo, de corte transversal y estratificado, entre el 1º de enero y el 30 de mayo de 2000. Diseño no probabilístico, incorporando población sana, que concurrían a extracciones de sangre en dependencias del Ministerio de Salud Pública o del Centro de Asistencia del Sindicato Médico del Uruguay (CASMU). Criterios de inclusión: 1 a 40 años, sanos que se extrajeron sangre por controles, por carné de salud o preoperatorios, no vacunados para varicela (V), y que no hubieran recibido inmunoglobulinas o transfusiones en los últimos 6 meses. Se interrogó sobre historia médica y datos demográficos.

Resultados: la prevalencia global fue de 82,1% (798/972) (IC 95% 79,7%-84,5%). A los 4 años, el 61,9% ya había tenido contacto con el VZV. Se observó mayor prevalencia en sujetos con antecedentes personales e intrafamiliares (95,3 y 91,3% vs 67 y 71,5% respectivamente $p=0,00001$) Si los antecedentes personales estaban presentes, el 95,8% tuvieron anticuerpos positivos, por lo que el valor predictivo positivo (VPP) fue muy alto. El análisis de regresión logística múltiple, determinó que la edad, el nivel socioeconómico regular o malo y la historia familiar, son predictores independientes de la seroprevalencia para V. **Discusión:** la prevalencia de anticuerpos anti-VZV fue similar a la de otros países de la región. El VPP del interrogatorio fue muy alto (95,8%) y merece ser tenido en cuenta.

Palabras clave: VARICELA
ANTICUERPOS

1. Profesor Agregado de Pediatría. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

2. Pediatra infectólogo. GlaxoSmithKline Biologicals. Buenos Aires, Argentina.

3. Pediatra. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo, Uruguay.

Fecha recibido: 2 de setiembre de 2004

Fecha aprobado: 25 de mayo de 2004

Summary

Primary objective: to determine the prevalence of anti varicella zoster (anti-VZV) antibodies in healthy population resident in Montevideo.

Secondary objective: to determine the prevalence of anti- VZV, stratified by some demographic variables.

Methods: *descriptive study, performing a transversal and stratified cut, between January 1st. 2000 and May 30th. 2000.*

A non probabilistic plan was used, including healthy population, attending blood extractions in centers depending on the Public Health Department or in the private Centro de Asistencia del Sindicato Médico del Uruguay (CASMU). Inclusion criteria: age between 1 and 40, healthy, having blood extractions for control, or health certificate, or before surgery, not vaccinated against varicella, and had not received any immunoglobulines nor transfusions in the last 6 months. A questionnaire about medical relevant history was filled as well as demographic data.

Results: *The global prevalence was 82,1% (798/972) CI 95% 79,7%-84,5%). At the age of 4, 61,9% had already had exposure to the VZV.*

A higher prevalence was observed in those individuals having personal or familiar antecedents of varicella (95,3% and 91,3%, compared to 67 and 71,5% respectively, $p < 0,00001$).

Considering the value of the interrogatory, if the personal antecedents were present, 95,8% had positive antibodies, thus the positive predictive value (PV) was very high.

In the multiple logistic regression analysis, it was determined through all the variants that the age, the low social and economical level, and the familiar history of varicella are independent predictors of the serum prevalence for V.

Discussion: *the prevalence of anti-VZV antibodies was similar to other studies and accorded the anticipated for this sample. Although the study was not designed with that purpose, the positive predictive value of the interrogatory for varicella was very high (95,8%), and deserves a consideration.*

Key words: CHICKENPOX
ANTIBODIES

Introducción

La varicela es una enfermedad altamente contagiosa, causada por el virus varicela zoster (VZV), miembro de la familia del herpes virus.

Si bien en general se la considera una enfermedad benigna y autolimitada, puede asociarse a complicaciones graves, incluyendo sobreinfecciones bacterianas, neumonía, encefalitis, algunas de las cuales pueden llevar a la muerte⁽¹⁻⁴⁾. Las complicaciones se ven más frecuentemente en lactantes, mayores de 15 años e inmunocomprometidos. Puede además tener consecuencias severas cuando se desarrolla en el curso del embarazo, provocando el síndrome de varicela congénita⁽⁵⁾.

En Uruguay, el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) incluye en forma obligatoria la inmunización con antisarampionosa, antirrubéolica y antiparotiditis epidémica, al llegar a los 12 meses de edad.

A partir de setiembre de 1999, se incluyó la vacuna antivariela, en el PAI, junto al resto de las inmunizaciones correspondientes a los 12 meses de vida.

La varicela es una enfermedad de diagnóstico fundamentalmente clínico, pero conocer la prevalencia de anticuerpos en la población permite confirmar el real contacto con VZV y establecer las poblaciones susceptibles para eventuales medidas de prevención.

El objetivo primario del presente trabajo fue determinar la prevalencia de anticuerpos antivariela zoster (anti-VZV) en niños, adolescentes y adultos jóvenes, sanos, residentes en la ciudad de Montevideo, capital de la República Oriental del Uruguay, previo a la utilización masiva de la vacuna.

Como objetivo secundario, determinar la prevalencia de anti-VZV de acuerdo a diferentes condiciones de la población analizada. Se estratifican por edad, sexo, antecedentes personales y familiares de la enfermedad y condición socioeconómica para poder medir las variaciones.

Material y métodos

Se trata de un estudio descriptivo, realizando un corte transversal y estratificado, que fue realizado entre el 1° de enero de 2000 y el 30 de mayo del mismo año.

Para obtener la población, se utilizó un diseño no probabilístico. Se invitó a participar a población presuntamente sana que se controlaba en la Policlínica Ambulatoria del Centro Hospitalario Pereira Rossell, en las policlínicas barriales de Jardines del Hipódromo y de Piedras Blancas, correspondientes al Ministerio de Salud Pública. Se incluyó también población sana que realizó controles en el Centro de Asistencia del Sindicato Médico del Uruguay (CASMU), y en el Centro de Clínica Preventiva (carné de salud).

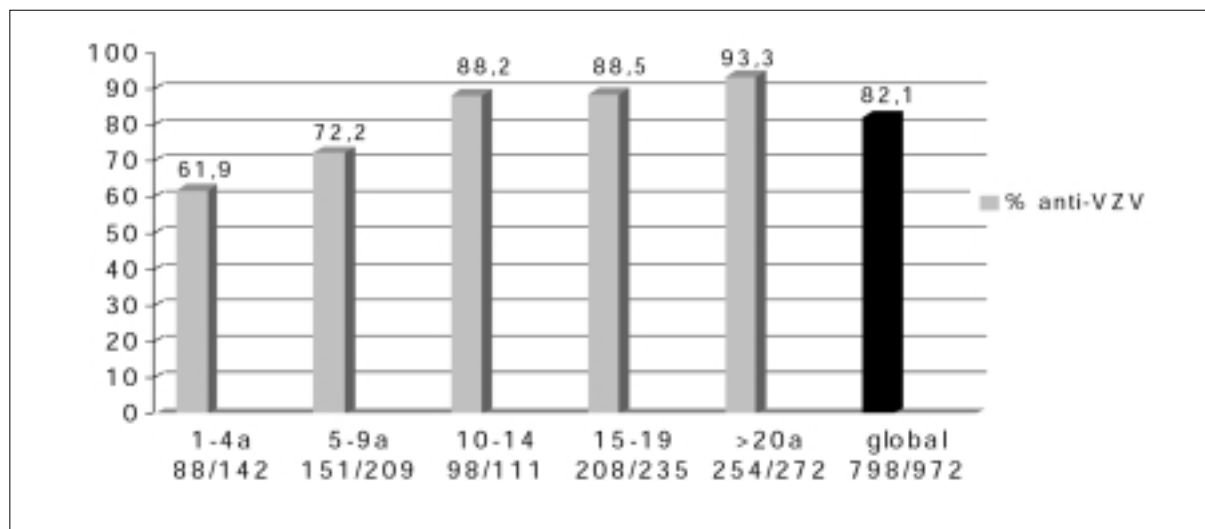


Figura 1. Prevalencia de anti-VZV por edad (n=972)

El tamaño elegido para la muestra fue en base a una prevalencia teórica de anti-VZV de 75% (extrapolado de otros estudios regionales^(7,8) a los 10 años. Para tal fin y para las asociaciones planteadas se incluyeron 399 niños de 1 a 9 años, 393 adolescentes de 10 a 19 años y 207 adultos de 20 a 40 años.

Los criterios de inclusión fueron:

- edades comprendidas entre 1 y 40 años;
- clínicamente sanos;
- consentimiento informado por escrito, y en el caso de los menores por su padre/madre o tutor.

Los criterios de exclusión fueron:

- haber recibido vacuna anti VZV;
- haber recibido en los últimos seis meses transfusiones o algún tipo de inmunoglobulinas.

Sólo se aceptaba un miembro de cada familia.

La muestra consistió en 2,5 ml de sangre que se obtenía en el sujeto cuando era sometido a extracción por otra indicación (carné de salud, controles preoperatorios, embarazo, etcétera). La muestra se guardaba a temperatura de entre -10° a -15°C y luego procesada en el Centro de Tecnología de la Universidad Nacional de Rosario (Argentina).

Se utilizó para el anti-VZV el Enzygnost (Behringwerke, Marburg, Alemania).

La seropositividad se definió como un valor de absorción de 0,2 (equivalente a 100 mU/ml).

Se completó un cuestionario con respecto a:

- Demografía (vivienda en zona urbana, suburbana o rural dentro del departamento de Montevideo), datos de la vivienda (agua potable, saneamiento) nivel

de educación materno o del sujeto y número de personas que conviven en la casa (hacinamiento).

- Historia médica relevante. Antecedentes personales y familiares de varicela.

Para evaluar el nivel socioeconómico se utilizó la escala de Bronfman y colaboradores "La medición de la desigualdad"⁽⁶⁾, lo que permitió la estratificación de la población en nivel socioeconómico bajo, medio y alto (y que requiere datos de los analizados en el cuestionario antes mencionado)

Evaluación estadística

Los datos fueron analizados con el programa Intercooled stata versión 6,0.

Para las variables continuas y dicotómicas se utilizó el test de "t" o el exacto de Fischer, según correspondió.

Como medida de efecto se determinó el odds ratio (OR) con intervalos de confianza (IC) del 95%. También se determinaron los odds ratios para los factores de riesgo (variables independientes) relacionada a la seroprevalencia de varicela (variable dependiente dicotómica) en un modelo de regresión logística multivariable.

Un valor de p menor a 0,05 fue considerado como de significado estadístico en todos los análisis.

Resultados

La prevalencia global de anti-VZV fue de 82,1% (798/972) (IC 95%: 79,7%-84,5%). A los cuatro años el 61,9% ya ha tenido contacto con el VZV, alcanzando a 93,3% en el grupo de 20 a 40 años. Prácticamente toda la población ha tenido la enfermedad antes de los 15 años (figura 1).

Tabla 1. Factores de riesgo y prevalencia de IgG anti-VZV

Variable de riesgo	IgG anti-VZV		RR(IC95%)	p
	Pos N (%)	Neg N (%)		
Sexo				
femenino	439 (54,9)	95 (55,9)		
masculino	361 (45,1)	75 (44,1)	0,99 (0,93-1,05)	NS
Nivel socioeconómico				
bueno	301 (37,6)	56 (32,9)		
regular/malo	499 (62,4)	114 (67,1)	0,96 (0,91-1,02)	NS
Nivel de educación				
secundaria o terciaria	397 (49,6)	82 (48,3)		
nulo o primario	403 (50,4)	88 (51,7)	0,99 (0,93-1,04)	NS
Hacinamiento				
No	539 (67,4)	109 (64,1)		
Sí	261 (32,6)	61 (35,9)	0,97 (0,91-1,03)	NS

Tabla 2. Valor del interrogatorio para varicela

Edad (n)	Sin antecedentes de varicela	
	ATC sí (FN)	ATC no (VN o VPN)
1-4 años (109)	56/109 (51,3%)	53/109 (48,6%)
5-9 años (112)	65/112 (58,0%)	47/112 (41,9%)
10-19 años (116)	81/116 (69,8%)	35/116 (30,0%)
>20 años (102)	89/102 (87,0%)	13/102 (12,7%)
Total (439)	291/439 (66,2%)	148/439 (33,7%)
	Con antecedentes de varicela	
	ATC sí (VP o VPP)	ATC no (FP)
1-4 años (33)	32/33 (96,9%)	1/33 (3,03%)
5-9 años (97)	86/97 (88,6%)	11/97 (11,3%)
10-19 años (230)	225/230 (97,8%)	5/230 (2,17%)
>20 años (170)	165/170 (97,0%)	5/170 (4,1%)
Total (530)	508/530 (95,8%)	22/530 (4,1%)

ATC: anticuerpos; FN: falso negativo; FP: falso positivo; VP: valor predictivo; VPP: valor predictivo positivo; VN: valor negativo; VPN: valor predictivo negativo.

Se observó mayor prevalencia en los sujetos con antecedentes personales e intrafamiliares de varicela. La serología anti-VZV positiva se observó en el 95,3 y 91,3% comparado al 67 y 71,5% de los que no presentaban el antecedente respectivamente (ambas $p=0,00001$; $RR=1,42$, IC: 1,32-1,52 y $RR=1,28$, IC: 1,19-1,36).

No hubo diferencias significativas en el análisis bivariado en cuanto a la prevalencia de IgG anti-VZV y el sexo. Tampoco el nivel socioeconómico, el nivel de educación materna o del sujeto y el hacinamiento predijeron mayor o menor susceptibilidad (tabla 1).

En cuanto al valor del interrogatorio para determinar susceptibilidad a la varicela, se pudo observar que si no hay antecedentes clínicos personales, tuvieron anticuerpos positivos el 66,2% de la población global y fueron negativos el 33,7%. Este valor predictivo negativo bajo se observó aun en los menores de cinco años. Si los antecedentes personales estaban presentes, el 95,8% tuvieron anticuerpos positivos (508/530); el valor predictivo positivo es muy alto (tabla 2).

Análisis de regresión logística múltiple

En el modelo de regresión logística se incluyeron las variables que presentaron significación estadística en el análisis bivariado y las que por pausibilidad epidemiológica, se consideró para evaluar. Dado el fuerte valor predictivo positivo que presentó se excluyó del análisis la historia personal de varicela. Los OR (IC 95%) ajus-

Tabla 3. Modelo de regresión múltiple sobre los factores de riesgo para seroprevalencia de varicela.

Variables	Odds ratio	Intervalo de confianza 95%	
Nivel	1,51	1,00	2,29
Edad_1	3,24	2,11	4,98
Edad_2	7,60	3,85	15,02
varfam	3,30	2,27	4,79

nivel= nivel socioeconómico; Edad_1: variable dummy sobre la edad entre los 10-20 años; Edad_2: variable dummy sobre la edad entre 20-40 años; varfam: historia de varicela en la familia.

tados se muestran en la tabla 3. El modelo determinó que ajustadas esas variables, el nivel socioeconómico regular o malo, la edad en todos los períodos evaluados y la historia familiar de varicela son predictores independientes de la seroprevalencia para varicela.

Discusión

La prevalencia de anticuerpos anti VZV, es similar a la comunicada en otros reportes ⁽⁷⁻⁹⁾, en países de las características del nuestro, y estuvo de acuerdo a la prevalencia teórica calculada para la muestra.

Según estos resultados, el virus de la varicela se contagia rápidamente en niños de edad preescolar, determinando que a partir de la adolescencia existan aproximadamente un 12 y 7% de adultos mayores susceptibles respectivamente.

Otros estudios han determinado que la prevalencia está fuertemente relacionada a la edad.

En un trabajo realizado en dos ciudades de Argentina, utilizando el mismo diseño, se determinó que la prevalencia global para varicela fue 72,4%, discretamente menor a la encontrada en el presente estudio. Es importante destacar que en la población de adolescentes de Argentina, todavía un 25% de ellos no había cursado la enfermedad y que sólo se llegó al 88% de seropositividad a la edad de 30 años ⁽⁸⁾.

Estas edades pueden tener formas de presentación de varicela graves y también se ha encontrado un cierto desplazamiento en la presentación de la varicela hacia edades más avanzadas ^(10,11).

Otro de los factores de riesgo que determinó mayor seropositividad para varicela fue la historia intrafamiliar de la enfermedad. Otros autores coinciden en la mayor predicción de seroprevalencia asociada a los casos fami-

liares. En el estudio de Argentina se documentó un RR similar.

Es de valor para la decisión clínica, la determinación del valor predictivo del interrogatorio.

Smith y colaboradores determinaron el valor de la encuesta en una población de embarazadas. Similar al presente estudio, la historia personal de varicela fue altamente predictora de seropositividad. En cambio el antecedente de no haberla padecido no predijo serología negativa ^(12,13).

Con los presentes resultados los autores plantean la necesidad de realizar serología confirmatoria en el caso que no se recuerde haber tenido la enfermedad, sobre todo en la mujer en edad fértil aunque se necesitan más estudios para afirmar esto con mayor certeza.

A pesar de que el trabajo no fue diseñado para determinar la sensibilidad y especificidad del interrogatorio, dado el número de los sujetos incorporados, los autores creen que es una herramienta de importancia para la decisión clínica la determinación del valor predictivo del mismo.

Una de las desventajas del diseño no probabilístico del estudio es que excluye población que normalmente no concurre a algunos de los centros de salud, que se encontraba sin trabajo en el momento de la encuesta o que viva en un área rural. Es por esto que las conclusiones sólo pueden ser consideradas para la muestra poblacional que representa.

Desde hace años existen recomendaciones para el uso de vacuna antivariela, sobre todo para grupos susceptibles a la enfermedad ⁽¹⁴⁾ y también para la población comprendida entre los 12 meses y los 13 años ⁽¹⁵⁾.

En Uruguay se comenzó a aplicar en forma sistemática, a partir de 1999, junto a la inmunización del año de edad. Parece una medida sanitaria acertada, ya que hay estudios que justifican la relación costo-beneficio ^(16,17) y otros en que demuestran que no siempre es una enfermedad benigna en los inmunocompetentes ⁽²⁻⁴⁾. Sin embargo habrá que tener una vigilancia epidemiológica adecuada, ya que entre los reportes antes mencionados de desplazamiento de la edad de presentación de la enfermedad y que naturalmente se producirá un corrimiento de los sectores susceptibles, esto puede tener implicancias sanitarias ^(18,19).

Uruguay tiene coberturas muy amplias de inmunizaciones, llegando a cifras cercanas al 90% de la población, por lo que resultará de sumo interés el seguimiento de lo que sucederá con el VZV. Estas coberturas se logran ya que las inmunizaciones son gratuitas, obligatorias y no dependen de la opinión del pediatra tratante ^(19,20).

A los que no entran en el plan de vacunación, debido a la edad, el hecho de que el interrogatorio tenga un valor

predictivo positivo tan alto para quienes han padecido varicela o han estado en contacto con la misma, puede servir para tamizar en caso de focos de la misma, si deben o no recibir la inmunización.

Como conclusión del presente estudio, la prevalencia de IgG anti-VZV estuvo relacionada a la edad, la condición socioeconómica y la historia personal y familiar de la enfermedad.

Referencias bibliográficas

1. **Laupland K, Dele H, Low D, Schwartz B, Green K.** Invasive group A streptococcal in children and association with varicella-zoster virus infection. *Pediatrics* 2000; 105(5): e 60.
2. **Prego J, Schabiague G, de Leonardis D.** Complicaciones graves de la varicela. *Arch Pediatr Urug* 1997; 68(1): 19-26.
3. **Ziebold C, von Kries R, Lang R, Weigl J, Schmitt H.** Severe complication of varicella in previously healthy children in Germany; a 1-year survey. *Pediatrics* 2001; 108(5): e79.
4. **Caruso J, Tung G, Brown W.** Central nervous system and renal vasculitis associated with primary varicella infection in a child. *Pediatrics* 2001; 107(1), e9.
5. **Enders G, Miller E, Craddock-Watson J, Bolley I, Ridehalgh M.** Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994; 343: 1547-50.
6. **Bronfman M, Guiscafre H, Castro V, Castro R, Gutierrez G.** La medición de la desigualdad: una estrategia metodológica; análisis de las características socioeconómicas de la muestra. *Arch Invest Med* 1988; 19: 351-60.
7. **Clemens S, Azevedo T, Fonseca JC, Cavalcante A, da Silveira T, Clemens R.** Seroepidemiología da varicela no Brasil, resultados de um estudo prosectivo transversal. *J Pediatr (Rio J)* 1999; 75(6): 433-41.
8. **Gentile A, Tregnaghi M, Manterola A, Fay O, Parra A, Lamy P et al.** Prevalencia de varicela en una población de Buenos Aires y Córdoba. *Arch Argent Pediatr* 2000; 98(2): 82-6.
9. **Urdaneta E, Rodríguez G, De Venanci J, Machado I.** Prevalencia de hepatitis A, hepatitis B y varicela según la edad en Caracas. *Arch Venez Pueric Pediatr* 1998; 61(2): 71-7.
10. **Miller E, Vurdien J, Farrington P.** Shift in age in chickenpox. *Lancet* 1993; 341: 308-9.
11. **Gray G, Palinkas L, Kelley P.** Increasing incidence of varicella hospitalizations in United States Army and Navy personnel; Are today's teenagers more susceptible? Should recruits be vaccinated? *Pediatrics* 1990; 96: 867-73.
12. **Smith WJ, Watts DH, Corey L.** Prevalence and determinants of seronegativity to varicella zoster virus in pregnant women. 35th IDSA Abstract N 622. San Francisco, 1997.
13. **Lieu T, Black S, Takahashi H, Ray P, Capra A, Shinefield H, et al.** Varicella serology among children with a negative or uncertain history of chickenpox. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 120-5.
14. **Lieu T, Cochi S, Black S, Halloran ME, Shinefield HR, Holmes SJ, et al.** Cost-effectiveness of a routine varicella vaccination. Program for US children. *JAMA* 1994; 271: 375-81.
15. **Yawn B, Yawn R, Lydik E.** Community impact of childhood varicella infections. *J Pediatr* 1997; 130: 759-65.
16. **Lin F, Hadler J.** Epidemiology of primary varicella and herpes zoster hospitalizations: the pre-varicella vaccine era. *J Infect Dis* 2000; 181: 1897-905.
17. **Meyer P, Seward J, Jumaan A, Wharton M.** Varicella mortality: trends before vaccin licensure in the United States, 1970- 1994. *J Infect Dis* 2000; 182: 383-90.
18. **Newman R, Taylor J.** Reactions of pediatricians to the recommendation for universal varicella vaccination. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 792-6.
19. **Schaffer S, Bruno S.** Varicella immunization practices and the factors that influence them. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153: 357-62.

Correspondencia: Dr. Jorge Quian. Verdi 4630
11600 - Montevideo, Uruguay
E-mail: jquian@asesp.com.uy