



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Programa d'eliminació del xarampió, la rubèola i la parotiditis a Catalunya. Vigilància epidemiològica i estratègies de vacunació

Irene Barrabeig i Fabregat



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial – SenseObraDerivada 3.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial – SinObraDerivada 3.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0. Spain License.**

Tesi doctoral

Programa d'eliminació del xarampió, la rubèola i la parotiditis a Catalunya

Vigilància epidemiològica i estratègies de vacunació



Irene Barrabeig i Fabregat
Departament de Medicina
Facultat de Medicina

Directora: Dra. Àngela Domínguez i García



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Programa d'eliminació del xarampió, la rubèola i la parotiditis a Catalunya

Vigilància epidemiològica i estratègies de vacunació

Per obtenir el títol de doctora per la Universitat de Barcelona

Irene Barrabeig i Fabregat

Directora:

Àngela Domínguez i García

Programa de doctorat Medicina
Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona

2016

Als meus pares, in memoriam

“Només sé que no sé res i, en saber que no sé res, quelcom sé; perquè sé que no sé res”.

(En grec clàssic: *ἐν οἷδα ὅτι οὐδὲν οἷδα, hèn oîda hóti oudèn oîda*).

Frase de Sòcrates, filòsof grec (470 aC-399 aC), escrita a *Apologia de Sòcrates* de Plató

Agraïments

La realització d'aquesta tesi no hagués estat possible sense la col·laboració i la confiança de moltes persones, a les quals vull expressar la meva gratitud:

En primer lloc, el meu agraïment és per a la meva directora de tesi, la Dra. Àngela Domínguez, pel seu estímul encoratjador i ferm, pel seu rigor i per la seva inestimable dedicació. Per a mi ha estat la persona referent a la qual m'he emmirallat en tots els aspectes professionals, amb ella he adquirit els coneixements, les habilitats i les actituds com a epidemiòloga, investigadora i docent, i a més de tot això vull agrair-li la seva amistat.

Al Dr. Lluís Salleras que juntament amb la Dra. Domínguez em van brindar l'oportunitat i el suport per realitzar-me en la vigilància epidemiològica al Departament de Salut. Tal vegada l'origen d'aquesta tesi es remunta als anys en què vaig exercir de metge de família a Tarragona, ja que sempre em van interessar els aspectes de la prevenció de la malaltia quan feia l'atenció dels pacients. Així, quan l'any 1990 vaig tenir coneixement d'un Seminari sobre Perspectives per a l'eliminació del xarampió a Catalunya vaig anar a Barcelona. El projecte de l'eliminació d'una malaltia transmissible explicat pel Dr. Salleras em va encisar. En aquell moment vaig saber que m'agradaria participar en el procés, i vaig enfocar la meva carrera professional a la Salut Pública.

Als companys d'autoria ja que sense ells no hagués estat possible la realització dels articles que constitueixen la base de la tesi. En especial, vull esmentar el Dr. Joan Batalla, la Dra. Núria Torner, la Dra. Pilar Muñoz, i també els microbiòlegs Dr. Josep Costa i Dr. Andrés Antón. N'he après molt de tots ells.

Als meus col·laboradors de la Unitat de Vigilància Epidemiològica Barcelona Sud: a Eva Donate, Ma Àngels Tarrés, Mar Oriol, Teresa Tolo, Estefa Choque i Miquel Boldú per haver-me fet més fàcil la tasca diària i haver estat comprensius en els dies difícils, especialment a Ariadna Rovira per les aportacions i els comentaris en l'elaboració de la majoria dels articles, i pel suport que m'ha donat en tot moment.

A tots els companys i companyes de la Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública i de l'Agència de Salut Pública de Barcelona que amb la seva professionalitat han fet possible disposar d'una informació epidemiològica de qualitat per a l'elaboració dels articles d'aquesta tesi.

A les meves amigues Glòria Carmona i Laura Gavaldà que constantment s'hi han interessat, m'han donat ànims i m'han escoltat incondicionalment.

A la Pepa Rosiñol per la revisió lingüística del text i sobretot per la seva amistat.

A tots ells, i a moltes persones més que han viscut el meu procés d'investigació: familiars, amics, companys de l'Agència de Salut Pública de Catalunya, del Departament de Salut, del CatSalut, de l'Hospital Universitari de Bellvitge, de l'Hospital de Sant Joan de Déu, us agraeixo profundament la vostra consideració.

I, a l'Oriol i en Màrius per la paciència i comprensió de les moltes hores que els he robat.

A tothom, moltes gràcies.



L'inici del camí.....

Índex

Pàgina

Llista de sigles amb la seva nomenclatura	IX
1. Introducció.....	1
1.1 Malalties prevenibles mitjançant la vacuna triple vírica (TV).....	6
1.1.1 Xarampió.....	6
1.1.2 Rubèola	15
1.1.2.1 Rubèola postnatal.....	16
1.1.2.2 Síndrome de rubèola congènita (SRC)	21
1.1.3 Parotiditis	23
1.2 Vacuna triple vírica	31
1.2.1 Calendari vacunal a Catalunya	31
1.2.1.1 Indicacions, pautes i vies d'administració.....	31
1.2.1.2 Condicions de conservació, transport i emmagatzematge	32
1.2.1.3 Evolució del calendari vacunal sistemàtic de Catalunya respecte a la immunització del xarampió, la rubèola i la parotiditis	32
1.2.2 Contraindicacions, precaucions i reaccions adverses de la vacuna	33
1.2.3 Origen i desenvolupament de les vacunes antixarampionosa, antirubeòlica i antiparotidítica	35
1.2.3.1 Component antixarampionós	35
1.2.3.2 Component antirubeòlic.....	36
1.2.3.3 Component antiparotidític.....	37
1.2.4 Eficàcia de la vacuna TV	39
1.2.5 Vacunació amb vacuna TV i immunitat col·lectiva	40
1.2.6 Vacuna TV com a mesura de preexposició al xarampió, la rubèola i la parotiditis	41
1.2.7 Vacuna TV com a mesura de prevenció postexposició al xarampió	42
1.3 Vigilància del xarampió, la rubèola i la parotiditis.....	44
1.3.1 Definició de cas	45
1.3.1.1 Xarampió: Definició clínica de cas	45
1.3.1.2 Rubèola postnatal: Definició clínica de cas	46
1.3.1.3 Rubèola congènita: Definició clínica de cas	46
1.3.1.4 Parotiditis: Definició clínica de cas	47
1.3.2 Circuit de notificació de les malalties de declaració obligatòria	49

1.3.3	Epidemiologia del xarampió, la rubèola i la parotiditis a Europa, Espanya i Catalunya	52
1.3.3.1	Xarampió	52
1.3.3.2	Rubèola postnatal	55
1.3.3.3	Rubèola congènita	58
1.3.3.4	Parotiditis	59
1.3.3.5	Cobertures de vacunació de la vacuna TV a Europa, Espanya i Catalunya	62
1.3.4	Objectius d'eliminació del xarampió i la rubèola a Europa	64
1.3.5	Objectius d'eliminació del xarampió, la rubèola i la parotiditis a Catalunya	69
2.	Hipòtesi	73
3.	Objectius	77
4.	Resultats	81
4.1	Article 1	83
4.2	Article 2	93
4.3	Article 3	101
4.4	Article 4	107
4.5	Article 5	117
4.6	Article 6	125
5.	Discussió	153
6.	Conclusions	179
7.	Bibliografia.....	183

Llista de sigles amb la seva nomenclatura

Sigla	Nomenclatura
ABS	Àrea Bàsica de Salut
ACIP	<i>Advisory Commmittee on Immunization Practices</i> ; Comitè Assessor sobre Pràctiques d'Immunització.
AGMK	<i>African Green Monkey Kidney</i> ; cèl·lules de ronyó de mona verda africana
APS	Atenció Primària de Salut
ARN	Àcid ribonucleic
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CMBD	Conjunt mínim bàsic de dades
CNV	Comitè Nacional de Verificació de l'Eliminació del Xarampió i la Rubèola
CRV	Comitè Regional de Verificació de l'Eliminació del Xarampió i la Rubèola
DIC_{50}	Dosi infectiva del 50% en cultiu de teixits
DS	Departament de Salut. Generalitat de Catalunya
ECDC	European Center for Disease Prevention and Control
EDO	Enfermedades de declaración obligatoria
EEA	European Economic Area; àrea econòmica europea
EIA	Enzimoimmunoassaig
ELISA	Enzimoimmunoassaig d'adsorció
EPI	<i>Expanded Programme on immunization</i> ; Programa ampliat d'immunització
ETAGE	<i>European Technical Advisory Group of Experts on immunization</i> ; Grup assessor tècnic europeu d'experts en immunització
HN	<i>Hemmagglutinin-neuraminidase</i> ; hemaglutinina-neuraminidasa
IC	Interval de confiança
IH	Inhibició de l'hemaglutinació
Ig	Immunoglobulina
IgM	Immunoglobulina M
IgG	Immunoglobulina G
IGH	Immunoglobulina humana inespecífica

Sigla	Nomenclatura
<i>LCR</i>	Líquid cefaloraquidi
<i>MDO</i>	Malalties de declaració obligatòria
<i>MMR</i>	<i>Measles, mumps and rubella</i> ; xarampió, parotiditis i rubèola
<i>NIP</i>	<i>National Immunization Programme</i> ; Programa nacional d'immunització
<i>nm</i>	Nanòmetre
<i>OMS</i>	Organització Mundial de la Salut
<i>OMS-Europa</i>	Regió Europea de l'Organització Mundial de la Salut
<i>PCR</i>	<i>Polymerase chain reaction</i> ; reacció en cadena de la polimerasa
<i>Re</i>	Nombre reproductiu efectiu
<i>RENAVE</i>	Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
<i>Ro</i>	Nombre bàsic de reproducció
<i>RT-PCR</i>	Transcripció inversa seguida d'amplificació per reacció en cadena de la polimerasa
<i>SH</i>	<i>Small hydrophobic</i> ; hidrofòbic petit
<i>SNC</i>	Sistema nerviós central
<i>SRC</i>	Síndrome de la rubèola congènita
<i>TV</i>	Vacuna triple vírica
<i>UE</i>	Unió Europea
<i>UVE</i>	Unitat de Vigilància Epidemiològica
<i>VEB</i>	Virus Epstein-Barr
<i>VIH</i>	Virus de la immunodeficiència humana
<i>VPI</i>	Virus de la parainfluença

1. Introducció

1. Introducció

El xarampió, la rubèola i la parotiditis són malalties transmissibles agudes causades per virus (virus del xarampió, virus de la rubèola i virus de la parotiditis, respectivament). Aquestes malalties poden ocasionar formes clíniques greus i complicacions, que poden prevenir-se mitjançant la vacunació.

Segons el nivell de prevenció aconseguit a la comunitat amb la utilització de les vacunes es poden distingir fites diferents, que de menor a major serien el control de la malaltia, l'eliminació de la malaltia, l'eliminació de la infecció, i també l'eradicació i l'extinció.¹⁻³

- *El control de la malaltia* és la reducció de la incidència, prevalença, morbiditat o mortalitat d'una determinada malaltia infecciosa transmissible a un nivell localment acceptable, com a resultat d'esforços deliberats.
- *L'eliminació de la malaltia* és la reducció a zero de la incidència d'una determinada malaltia infecciosa transmissible en una àrea geogràfica definida, com a conseqüència d'esforços deliberats. Es considera que una malaltia està eliminada quan la circulació endèmica s'ha aturat, la transmissió sostinguda no s'esdevé i la transmissió secundària a partir dels casos importats s'interromp de manera natural, sense intervenció.⁴
- *L'eliminació de la infecció* és la reducció a zero de la incidència de la infecció causada per un agent infecciosos en una àrea geogràfica definida, com a conseqüència d'esforços deliberats. La poliomielitis va ser eliminada de la Regió Europea de l'OMS. El certificat de l'eliminació és va signar el dia 21 de juny de 2012.⁵
- *L'eradicació de la malaltia* és la reducció permanent a zero de la incidència mundial de la infecció causada per un agent infecciosos com a resultat d'esforços deliberats. Amb l'eradicació s'aconsegueix suprimir arreu del món la circulació de l'agent causal. La diferència entre eliminació i eradicació en termes pràctics és important, ja que en territoris on l'agent causal està eliminat es poden produir importacions de soques i es pot restablir la circulació del virus, mentre que amb l'eradicació aquesta possibilitat no hi és. L'única malaltia que s'ha eradicat ha estat la verola. La certificació es va fer el dia 9 de desembre de 1979.⁶

- *L'extinció de la malaltia* comporta que l'agent infeccios causant d'una determinada malaltia transmissible ja no existeix ni a la natura, ni al laboratori. No hi ha cap malaltia per a la qual s'hagi aconseguit l'extinció.

Per als tres primers nivells es requereix la continuïtat de les mesures d'intervenció a fi de mantenir-ne la reducció o evitar el restabliment de la transmissió, quan s'ha aconseguit l'eradicació o l'extinció es possible interrompre les mesures de control.⁷

En el cas del xarampió i la rubèola l'eliminació ha estat definida com l'absència de la transmissió endèmica del virus en una àrea geogràfica definida (una regió o un país) per un període d'almenys 12 mesos en presència d'un sistema de vigilància exhaustiu.⁸ La verificació de l'eliminació a Europa requereix l'absència de la transmissió sostinguda en tota la Regió Europea de l'Organització Mundial de la Salut per un període d'almenys 36 mesos.^{9,10}

No totes les malalties immunoprevenibles poden ser eliminades o eradicades. El Comitè de la Regió Europea de l'OMS va proposar l'any 1984 l'eliminació dels casos indígenes de xarampió, rubèola congènita, diftèria, poliomièlitis, tètanus neonatal, sífilis congènita i malària en el marc de les estratègies de "Salut per a tothom a l'any 2000" (objectiu estratègic 5). Entre les activitats a realitzar recomana la vacunació enfront d'aquestes malalties sota el Programa ampliat d'immunització (EPI).¹¹ A la Segona Conferència sobre Polítiques de Vacunació a Europa celebrada a Karlovy Vary l'any 1984 es va donar suport a aquest objectiu i es van fixar els objectius operacionals fins a l'any 1990.¹² L'any 1991, el Comitè Regional va afegir la parotiditis a la llista de malalties que podien ser eliminades, i va suprimir la sífilis i la malària.¹³

Al Taller internacional de Dahlem de l'any 1997 sobre l'eradicació de les malalties infeccioses es van descriure les definicions d'eliminació i eradicació en els nivells descrits anteriorment;(1) i es van proposar tenir en compte tres criteris abans de decidir posar en marxa un programa d'eradicació d'una malaltia transmissible: 1) la viabilitat biològica i tècnica, 2) els costos i els beneficis, i 3) les consideracions socials i polítiques. Es va considerar que la relació cost-benefici i les consideracions socials i polítiques tenen la mateixa importància que la viabilitat biològica.^{2,14}

El primer criteri fa referència a les característiques de la infecció i de la malaltia, així com a la disponibilitat d'una mesura preventiva o terapèutica suficientment eficaç per interrompre la transmissió. El segon, als costos previsibles del programa d'eradicació i

als possibles beneficis econòmics derivats de l'eradicació; els costos són temporals, mentre es porta a terme el programa, però els beneficis són permanents. El tercer, a la voluntat política dels governs nacionals. A més, per a un programa mundial d'eradicació cal un consens internacional sobre el tema que ha d'haver estat aprovat en una declaració de l'Assemblea Mundial de la Salut. La malaltia ha de ser un problema important de salut pública, ha de ser percebuda així, tant pel govern com per la població, i les activitats del programa han de ser factibles.

L'any 1998, a la Conferència Internacional d'Atlanta sobre l'eliminació i l'eradicació mundial de malalties com a estratègia de Salut Pública, es va determinar que, a més de la poliomielitis i la dracunculosi en les quals els esforços per l'eradicació estaven en marxa, el xarampió, la rubèola, l'hepatitis B i l'hepatitis A eren malalties que biològicament i tècnicament complien aquests criteris i, per tant, candidates a l'eradicació.¹⁵

Des d'una perspectiva de cost-benefici, hi ha forts arguments a favor de l'eradicació del xarampió.^{16,17} La vacuna és de baix cost i la malaltia és una de les cinc principals causes de mort entre els infants menors de 5 anys. No es coneix la càrrega global de la síndrome de rubèola congènita en els països en vies de desenvolupament, però, si es considera una estratègia d'eradicació combinada xarampió-rubèola amb la vacuna triple vírica, la relació cost-benefici és favorable a l'eradicació.¹⁶

Probablement, el major impediment per a l'eradicació és la voluntat política. En alguns països industrialitzats, el xarampió no és vist com una prioritat.

En la fase final de l'eliminació s'ha de documentar l'absència de transmissió endèmica dels virus en el territori, i per això cal aportar evidències sobre:^{9,10}

- a) la dinàmica de la transmissió, les característiques, la mida i la duració dels brots epidèmics;
- b) la qualitat del sistema de vigilància, mostrant que és suficientment sensible i específic per identificar, confirmar i descartar tots els casos clínicament sospitosos, i
- c) la informació sobre els genotips dels virus circulants que sostingui que s'ha interromput la transmissió endèmica.

1.1 Malalties prevenibles mitjançant la vacuna triple vírica (TV)

1.1.1 Xarampió

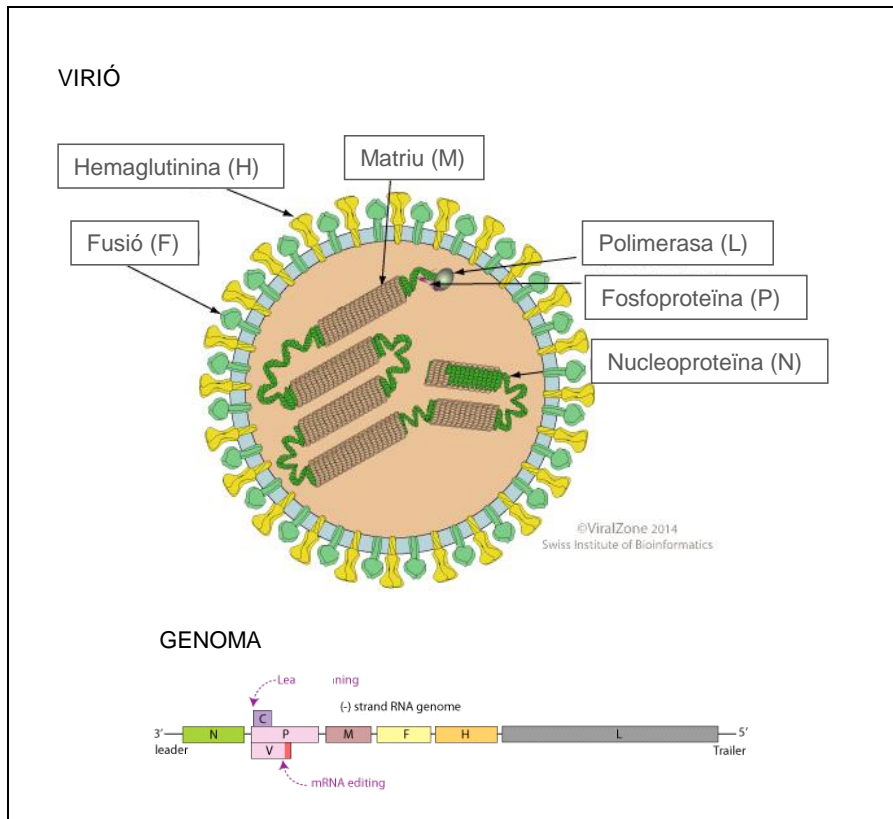
Agent causal

El virus del xarampió pertany al gènere *Morbillivirus* de la família *Paramyxoviridae*. És un virus esfèric pleomòrfic amb un diàmetre de 150 a 300 nm. Els virions estan formats per una nucleocàpsida interior constituïda per proteïnes i un ARN de 15.894 nucleòtids, no segmentat, monocatenari i de polaritat negativa; i una coberta amb dos tipus de projeccions curtes superficials (la proteïna (H) i la proteïna (F)).¹⁸

L'estructura del virus es compon de vuit proteïnes codificades, incloent factors de replicació (polimerasa (L) i fosfoproteïna (P)), proteïnes estructurals (hemaglutinina (H), fusió (F), nucleoproteïna (N) i matriu (M)) i dues proteïnes accessòries de les quals es desconeix la seva funció (C i V) (figura 1).¹⁹ Les proteïnes F i H són essencials en la patogènesi viral. La proteïna F participa en la fusió cel·lular de les membranes del virus i la de l'hoste, i en la penetració del virus dins la cèl·lula de l'hoste. La proteïna H participa en la unió i l'entrada del virus dins de les cèl·lules de l'hoste a través de la interacció amb receptors de la superfície cel·lular.

El virus del xarampió es considera monotípic, però l'anàlisi de les seqüències dels gens N, H, P i M ha mostrat que hi ha múltiples llinatges del virus salvatge.^{20,21} La caracterització genètica dels virus circulants és un component essencial de la vigilància virològica i dels estudis epidemiològics moleculars. La regió més variable del genoma del virus és l'estàndard N-450, i per tant la seqüència d'aquesta regió és el mínim requerit per a l'assignació de genotips de xarampió. L'anàlisi de la variació de nucleòtids de les soques permet distingir 8 clades del virus (A-H) i 24 subclades referides com a genotips. L'OMS en reconeix actualment 24 genotips: A, B1, B2, B3, C1, C2, D1, D2, D3, D4, D5, D6, D7, D8, D9, D10, D11, E, F, G1, G2, G3, H1 i H2.²² El significat biològic de les diferències entre les seqüències genètiques de les soques salvatges no es coneix, però la resposta immunitària generada per la vacuna protegeix contra totes les soques.²⁰

Figura 1. Representació esquemàtica del genoma viral i de l'estructura del virus del xarampió: viriò i mapa genòmic del virus



Font: ViralZone 2009. Swiss Institute of Bioinformatics.

El virus del xarampió s'inactiva ràpidament en presència de la llum solar, la calor i els pHs extrems. En canvi, sobreviu relativament bé en microgotetes en l'aire, fet que explica la seva contagiositat per via aèria en forma d'aerosol. Pot romandre infectant durant una setmana a 0°C i sobreviure llargs períodes emmagatzemat a temperatures de -70 °C o menys.

Reservori

És exclusivament humà. No hi ha reservori animal conegut. No s'ha documentat l'estat de portador asimptomàtic.

Mecanismes de transmissió

Es transmet per contacte directe de persona a persona, a través de les gotes respiratòries (>5 µm) procedents de l'orofaringe de les persones infectades. També s'ha descrit la transmissió aèria a través d'aerosols en llocs tancats fins a dues hores

després que una persona amb xarampió i en període de transmissibilitat hagi estat a l'habitació (per exemple consultes pediàtriques o aules de centres educatius, per exemple). Tot i que té menor importància, es coneix que el virus es pot transmetre també a través d'objectes (fomites) recentment contaminats amb les secrecions nasofaríniques de les persones malaltes.

Període d'incubació

El període d'incubació des de l'exposició als pròdroms és de 10-12 dies, i des de l'exposició fins que apareix l'exantema és d'aproximadament 14 dies (rang 7-18 dies).

Clínica

El quadre clínic s'inicia amb un període prodròmic de 2-4 dies de duració, que es caracteritza per febre, conjuntivitis, rinitis i traqueobronquitis. Al final d'aquest període i un o dos dies després de l'aparició de l'exantema hi pot haver un enantema patognomònic (taques de Köplik) de color blau-blanquinós a la mucosa bucal.²³

L'exantema típic és una erupció maculopapular que apareix entre el tercer i el setè dia després de l'inici dels primers símptomes (catorze dies des de l'exposició), s'estén des de la cara a les extremitats en sentit descendent i centrífug, dura entre 4 i 7 dies, i desapareix amb el mateix ordre que ha aparegut.^{19,24-26}

Als països desenvolupats, les complicacions poden aparèixer en un 30% dels casos de xarampió, i són conseqüència de la replicació directa del virus o de la sobreinfecció bacteriana, i inclouen: l'otitis mitjana (7-9%), la pneumònia (1-6%), la laringotraqueïtis, la diarrea (8%) i en menor freqüència l'encefalitis postinfecciosa (1 per 1.000-2.000 casos) i la panencefalitis esclerosant subaguda (1 per 100.000 casos). Les complicacions són més freqüents en els infants menors de 5 anys i en els adults de 20 anys o més.²⁴⁻²⁶ L'otitis s'observa més en els infants i la pneumònia i l'encefalitis aguda en els adults. La panencefalitis esclerosant subaguda és una malaltia degenerativa del SNC (sistema nerviós central) causada per una infecció crònica d'un virus del xarampió defectuós, en la qual els signes i els símptomes de deteriorament mental i motor s'inicien, de mitjana, uns set anys després de la infecció, i és més freqüent en els infants que han patit el xarampió abans dels 2 anys d'edat. La mort esdevé a causa de les complicacions respiratòries i neurològiques en 1-3 de cada 1.000 casos. La taxa de letalitat s'incrementa en els infants menors de 5 anys, en les persones amb immunodeficiència (leucèmies, limfomes o infecció pel VIH).²⁷⁻²⁹ i en les

persones amb desnutrició aguda (incloent deficiència de vitamina A). S'estima que la letalitat en els països desenvolupats és inferior a l'1%.^{24,26}

El xarampió en la dona embarassada pot associar-se a avortament espontani, part prematur i baix pes en néixer.³⁰⁻³¹

El curs típic de xarampió pot ser modificat per la presència d'anticossos. S'anomena xarampió modificat i es presenta generalment en el lactant amb anticossos materns transplacentaris o en la persona que ha rebut immunoglobulines com a profilaxi postexposició. Es caracteritza per un període d'incubació perllongat, uns pròdroms lleus i un exantema escàs i de curta durada.^{20,25}

El xarampió atípic és una forma clínica greu que es va descriure als Estats Units en infants exposats al virus salvatge que prèviament havien estat vacunats amb la vacuna inactivada administrada els anys 1963 a 1967. Aquesta vacuna va sensibilitzar a la persona vacunada sense conferir-li protecció. La malaltia es caracteritza per febre, pneumònia, vessaments pleural i edema. L'exantema pot ser maculopapulós o petequial, però també urticariforme, purpúric o vesiculós. Es considera que la clínica és deguda a una hipersensibilitat al virus en persones parcialment vacunades.

Excepcionalment, el xarampió típic o el modificat poden succeir després d'una reinfecció natural o de la vacunació.

Període de transmissibilitat

El període de transmissibilitat va des de l'inici del període prodròmic (4 dies abans de l'inici de l'exantema) fins a 4 dies després de l'aparició de l'exantema.^{24,32} És una de les malalties infeccioses humanes més contagioses. El nombre bàsic de reproducció (Ro) és de 12 a 18 casos secundaris.^{33,34}

Durant aquest període, el pacient ha de fer aïllament a casa; si està ingressat en un centre sanitari ha de fer aïllament en una habitació amb les precaucions per evitar la transmissió per aire, a més de les precaucions estàndard que s'han d'adoptar en tota persona hospitalitzada.^{24,35}

Diagnòstic

El diagnòstic es pot realitzar per aïllament del virus, per detecció del virus per reacció en cadena de la polimerasa prèvia transcripció inversa (RT-PCR), o bé per serologia.

- Aïllament mitjançant cultiu. Les millors cèl·lules per a l'aïllament de virus són les cèl·lules mare de ronyó de fetus humans; quan aquestes cèl·lules no estan disponibles, s'utilitzen cèl·lules mare de ronyó de mico. En els últims anys s'ha utilitzat en laboratori la línia Vero/hSLAM. El virus es pot aïllar a l'orina, a les mostres nasofaríniques o faríniques i a la sang en els 3 primers dies de l'exantema. L'aïllament del virus no és el mètode habitual per diagnosticar la malaltia, però permet conèixer les característiques antigèniques i fenotípiques de les soques implicades en brots epidèmics.³⁶
- Detecció del genoma del virus per amplificació genètica en mostres de faringe, orina i sang.^{37,38} Aquest mètode és molt més sensible que l'aïllament per cultiu cel·lular. Les mostres s'han de recollir el més aviat possible després de l'aparició de l'exantema i fins que hagin transcorregut 8 dies. Actualment s'utilitzen els mètodes de RT-PCR en temps real, ja que tenen una sensibilitat comparable a la RT-PCR convencional i una especificitat superior.³⁹⁻⁴⁰ A més, són més senzills, més ràpids de realitzar i amb menys problemes de contaminació creuada, per la qual cosa són molt útils com a suport de les intervencions de salut pública. També permeten realitzar estudis d'epidemiologia molecular (genotipificació de les soques circulants).
- Diagnòstic serològic. Els anticossos IgM antixarampió poden ser detectables en el sèrum des dels primers dies (1-4 dies) de l'inici de l'exantema, presenten un pic als 7-10 dies i desapareixen a les 6-8 setmanes. És convenient que la mostra de sèrum es reculli entre el 5è i l'11è dia després de l'exantema. Actualment, la tècnica recomanada és la detecció d'IgM per enzimoinmunoassaig (EIA). Hi ha diferents proves comercials disponibles: el mètode EIA indirecte (amb eliminació dels anticossos IgG del pacient) o el mètode EIA de captura d'anticossos (sense eliminar els anticossos l'IgG) que mostren sensibilitats del 83%-92% i especificitats del 87%-100%.^{41,42}

Els anticossos IgG apareixen uns dies més tard que els anticossos IgM, tenen un pic als 14 dies de l'inici de l'exantema i són detectables molt temps després de la infecció. La tècnica de neutralització per reducció de plaques és el *gold* estàndard, però és una tècnica laboriosa que s'utilitza només en laboratoris de referència. Actualment, les proves d'EIA són les més utilitzades, ja que són les més sensibles per conèixer si una persona ha estat infectada per aquest virus.¹⁸ Es requereixen dues mostres de sèrum, una en la fase aguda i l'altra en la fase de convalescència

(10-30 dies més tard). Les dues mostres s'han d'analitzar a la vegada, i s'ha de demostrar seroconversió o un increment d'almenys quatre vegades del títol d'anticossos. Aquest mètode és una bona alternativa a la determinació d'anticossos IgM en persones prèviament vacunades o en casos de reinfecció.

La prova d'avidesa de la IgG. En la primoinfecció, l'avidesa dels anticossos IgG al principi és baixa, i va incrementant-se progressivament. La identificació d'anticossos IgG de baixa avidesa indica infecció aguda o vacunació recent. L'avidesa de les IgG es determina per un enzimoinmunoassaig d'adsorció (ELISA) convencional modificat.

Patró estacional

Aquesta malaltia presenta una distribució mundial amb un patró estacional, que a Europa s'observa a finals de l'hivern i a la primavera.^{24,25}

Tractament

En el xarampió no complicat cal fer tractament dels símptomes i de suport. En les persones amb immunodeficiència, la ribavirina o l'interferó poden ser efectius per tractar el xarampió greu.^{25,26}

L'OMS recomana administrar vitamina A als infants que pateixen xarampió amb independència del país de residència, però especialment en els països en els quals hi ha problemes de desnutrició infantil per disminuir la gravetat de la malaltia.⁴³

Prevenció

La mesura preventiva més eficaç és la vacunació amb la vacuna TV.^{18,20,26,34,44} La immunització primària està recomanada als 12 mesos i la dosi de record als 3 anys. (vegeu l'apartat 1.2.1 Calendari vacunal a Catalunya).

Totes les persones que no han patit la malaltia o que no estan vacunades adequadament són susceptibles, a excepció dels lactants que estan protegits, en general, fins als 6 mesos d'edat pels anticossos antixarampió materns.

La infecció pel virus salvatge origina una resposta immunitària humoral (anticossos IgM, IgG i IgA enfront la majoria de les proteïnes víriques) i cel·lular (limfòcits Th2 i Tc).¹⁹ La resposta immunitària després de la vacunació és similar a l'observada amb la infecció natural pel virus salvatge, però de menor intensitat i més precoç.

La immunitat després d'haver patit la infecció dura tota la vida, i la conferida per la vacuna s'ha mostrat que persisteix durant dècades i, possiblement, també al llarg de tota la vida.^{45,46}

La prova d'inhibició de la hemaglutinació (IH) és un dels millors mètodes per determinar l'estat d'immunitat d'un individu, ja que és fàcil de realitzar i la presència d'anticossos IH es correlaciona amb la immunitat protectora. Els títols d'IH en sèrum $\geq 1:10$ es consideren protectors enfront de la infecció secundària.¹⁸ La presència d'anticossos neutralitzants també es correlaciona bé amb la immunitat protectora, però aquesta prova és més complicada de realitzar. Els nivells protectors d'anticossos neutralitzants s'estima que són ≥ 120 mUI/ml segons el sèrum de la 3a referència internacional.⁴⁷ El nivell de protecció d'anticossos neutralitzants antixarampió s'estima en 200 mUI/ml quan es basa en el sèrum de la 1a referència internacional.

Profilaxi postexposició

Les persones exposades al xarampió no immunitzades poden tenir alguna protecció amb l'administració de la vacuna TV o la immunoglobulina humana inespecífica (IGH) després de l'exposició (taula 3).

La vacuna TV està recomanada per prevenir la malaltia en les persones exposades, si s'administra dins de les 72 hores des de l'exposició, sempre que no hi hagi contraindicacions a la vacuna. (vegeu l'apartat 1.2.7 Vacuna com a profilaxi postexposició al xarampió).

L'any 1944, es va demostrar l'eficàcia de la IGH com a profilaxi postexposició.⁴⁸ Janeway *et al.* van mostrar que l'administració d'una dosi de 0,25 ml/kg en els primers 6 dies postexposició podia prevenir la malaltia en tres de cada quatre persones, i que la quarta solament presentava un xarampió lleu.⁴⁹ La immunitat que proporciona és transitòria, d'aproximadament 3-4 setmanes. Actualment, la indicació de la IGH com a mesura de postexposició és a les persones exposades de l'àmbit familiar si han passat més de 72 hores i fins a 6 dies de l'exposició. A més, està indicada fins als 6 dies de l'exposició, en aquells contactes en què la vacuna TV està contraindicada, especialment dones embarassades, persones immunodeprimides i lactants menors de sis mesos.^{26,35,50-52} La dosi per a les persones amb immunodeficiència és de 0,5 ml per kg de pes fins a un màxim de 15 ml. La IGH no està recomanada als contactes de l'àmbit comunitari, a excepció que es tracti de contactes amb contraindicacions per a la vacuna TV.

Diagnòstic diferencial

El diagnòstic diferencial s'ha d'establir amb altres malalties infeccioses exantemàtiques: rubèola, escarlatina, eritema infecciós, exantema sobtat, infeccions per enterovirus, i mononucleosi infecciosa (taula 1). També s'ha de considerar la malaltia de Kawasaki, el dengue i les reaccions medicamentoses.

Taula 1. DIAGNÒSTIC DIFERENCIAL DELS PRINCIPALS EXANTEMES MÀCULOPAPULARS D'ORIGEN INFECCIÓS

Malaltia	Període d'incubació	Període prodròmic	Característiques de l'exantema	Descamació	Signes patognomònics o característics	Proves de laboratori
XARAMPIÓ	8 - 12 dies	Febre, tos, coriza, conjuntivitis Duració: 3-4 dies	Exantema: maculopapular, confluent S'estén de la cara al tronc i les extremitats Color: vermell-púrpura Duració: 5-6 dies	Furfuràcia. Palmells de les mans i plantes dels peus no en presenten	Taques de Köplik a la mucosa bucal	Detecció del genoma PCR i Aïllament del virus en mostres nasofaríngies i d'orina Detecció d'IgM específica
RUBÈOLA	16 - 18 dies	Malestar general, febrícula, coriza, conjuntivitis Duració: 1-5 dies No n'hi ha en nens	Exantema: maculopapular, no confluent. S'estén de la cara a tronc i les extremitats Color: vermell-rosat. Duració: 2-3 dies	No	Limfadenopaties (retroauriculars i suboccipitals) Artritis i artràlgies (adults)	Detecció del genoma PCR i aïllament del virus en mostres faríngies i orina Detecció d'IgM específica
ESCARLATINA	3 - 5 dies	Febre, faringitis i vòmits Duració: 12 h- 2 dies	Exantema: puntiforme eritematós i rugós Respecta el triangle nasobucal Inici i predomini en les zones de plecs cutanis Confluent Color: vermell Duració: variable, a vegades molt breu	Laminar. Afecta a les mans i els peus	Amigdalitis Adenopatia cervicals Llengua de maduixa Fàcies escarlatiniforme	Aïllament o detecció d'antigen d'estreptococ β -hemolític del grup A en mostra nasofaríngia Títols d'antiestreptolisines i anti-DNasa B augmentats
EXANTEMA SOBTAT (Herpes virus 6)	5 -15 dies	Febre elevada Duració: 3-4 dies	Exantema que apareix en desaparèixer la febre: maculopàpules discretes Inici al tòrax i tronc, després cara i extremitats. No confluent Color: rosa-vermellós Duració: 2 dies	No	Irritabilitat. Adenopaties occipitals	Leucopènia Detecció d'IgM específica
ERITEMA INFECCIÓS (Parvovirus B19)	5 - 10 dies	No	Eritema indurat a les galtes Exantema: maculopalular simètric en la cara extensora de les extremitats superiors i inferiors. Confluent Color: vermell violat Duració: 5 a 10 dies (recidives)	No	Eritema en galtes	Eosinofília moderada Detecció d'IgM específica
INFECCIONS ENTEROVÍRIQUES (Echovirus i coxsackievirus)	Variable segons agent, habitualment 3-5 dies	Variable	Exantema: maculopàpules discretes, no pruriginoses i generalitzades (aspecte similar a la rubèola)	No	Meningitis asèptica	Aïllament del virus en mostres de femta, faringe, sang i LCR
MONONUCLEOSI INFECCIOSA (virus d'Epstein Barr)	4 - 6 setmanes	Febre, amigdalitis, dolor abdominal Duració: 6-10 dies	Exantema: pot manifestar-se de diverses formes. Més sovint després de rebre ampícil·lina	No	Amigdalitis membranosa Limfadenopatia Hepatosplenomegàlia	Limfocitosi amb cèl·lules atípiques. Prova de Paul-Bunnell positiu Detecció d'IgM específica

1.1.2 Rubèola

Agent causal

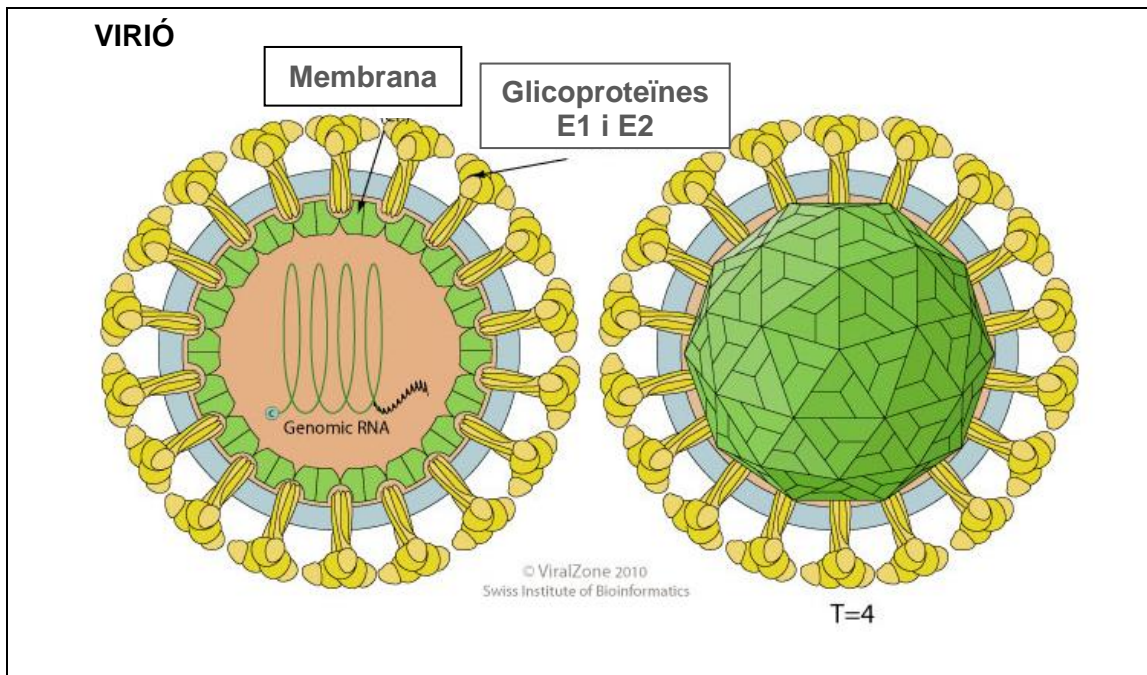
El virus de la rubèola és un virus esfèric de mida mitjana (65-70 nm de diàmetre) format per una membrana lipídica i una nucleocàpsida icosaèdrica que conté un ARN monocatenari de polaritat positiva. Pertany a la família *Togaviridae* i és l'únic membre del gènere *Rubivirus*.

La replicació del virus és intracitoplasmàtica i madura mitjançant l'alliberació de virions a través de vesícules per la membrana. Hi ha un únic serotip antigènic que no té relacions antigèniques amb cap altre membre de la família.

S'han descrit diversos antígens de la coberta i del nucli, però els que formen la base de les reaccions serològiques més utilitzades per identificar la infecció són l'antigen hemaglutinant (coberta) i els antígens fixadors del complement (de la coberta i del nucli). S'han descrit tres proteïnes estructurals: dues inserides a la membrana en forma d'espigues de 5-8 nm (E1 i E2) i una altra (C) que és la proteïna de la nucleocàpsida, de 30 nm, i que protegeix l'ARN. E1 és una glicoproteïna transmembrana amb epítops neutralitzants i hemaglutinants, que s'utilitza en la prova d'inhibició de l'hemaglutinació per anticossos específics (IH). La funció de la glicoproteïna E2 no està clara (figura 2).^{53,54}

Els antígens hemaglutinants i fixadors del complement estan formats per diferents combinacions de les proteïnes E1, E2 i C, que indueixen anticossos durant la infecció natural i es consideren responsables de la immunitat en la reinfecció. L'anàlisi filogenètica mostra l'existència de com a mínim 13 genotips diferents (1B, 1C, 1D, 1E, 1F, 1G, 2A, 2B, 2C, 1a, 1h, 1i i 1j) agrupats en dos clades.⁵⁵ Els genotips del clade 1 tenen una distribució mundial, predominant a Europa, el Japó, Amèrica i Àfrica. Els genotips del clade 2 es troben a Europa i Àsia.^{55,56}

Figura 2. Representació esquemàtica de l'estructura del virus de la rubèola.



Font: ViralZone 2009. Swiss Institute of Bioinformatics.

Aquest virus és molt inestable i molt sensible a la calor (es destrueix a 37°C en una hora), als pH extrems (de <6,8 a >8,1), als dissolvents orgànics (èter, cloroform, formalina) i a la llum ultraviolada. En canvi, és molt resistent a la congelació i als ultrasons. Es conserva indefinidament a -60°C sense perdre infectivitat.⁵⁴

Reservori

És exclusivament humà, no hi ha cap altre reservori animal.

El virus de la rubèola pot ocasionar la rubèola postnatal i la síndrome de rubèola congènita (SRC).

1.1.2.1 Rubèola postnatal

Clínica

La rubèola postnatal és una malaltia vírica lleu que es caracteritza per un exantema, que a vegades es pot assemblar al del xarampió o al de l'escarlatina. El 50% de les infeccions per rubèola són subclíniques o inaparents.⁵⁷

En els infants el primer símptoma sol ser l'exantema sense presentar pròdroms. En els adolescents i en els adults hi ha un període prodròmic d'1-5 dies previ a l'exantema amb febrícula, malestar general, coriza i conjuntivitis lleu. Es característic la limfadenopatia que sol precedir en 5-10 dies l'exantema i que habitualment implica els ganglis limfàtics suboccipitals, retroauriculars o cervicals posteriors, encara que en algunes ocasions pot ser generalitzada.

Després de 14-17 dies des de l'exposició s'inicia el període exantemàtic que es caracteritza per l'aparició de forma generalment sobtada de la tríada febre lleu (no sol superar als 39°C), hipertròfia ganglionar i exantema. L'exantema és maculopapular de color vermell poc intens (rosat), comença a la cara i al cuir cabellut i s'estén ràpidament al coll, als braços, al tronc i a les extremitats en 24 hores, i dura una mediana de 3 dies. Al segon dia l'exantema comença a desaparèixer de la cara, les lesions del tronc conflueixen i sembla l'exantema de l'escarlatina. Les lesions de les extremitats no conflueixen. Al tercer dia l'exantema ha desaparegut. En els infants no és pruriginós, mentre que en els adults pot ser-ho. No hi sol haver descamació posterior.⁵⁸⁻⁶⁰

Les manifestacions de l'enantema són més rares, però solen aparèixer el primer dia de l'exantema o fins i tot un dia abans. Es localitzen en el vel del paladar com a petites màcules vermelles d'aspecte petequial conegudes com a punts Forschheimer. No són patognomòniques, ni tenen la importància clínica del signe de Köplik del xarampió.

La rubèola postnatal sol ser una malaltia lleu, amb poques complicacions. Les artràlgies i les artritis són freqüents en adolescents i en adults, especialment en dones (>70%); en infants i en homes adults és rara. La localització pot ser monoarticular o poliarticular, i les articulacions més afectades són les interfalàngiques, el genoll i el canell. El dolor i la inflor són més intensos durant l'exantema i poden durar fins a un mes després d'haver desaparegut l'erupció.⁽⁶¹⁾ Altres manifestacions menys freqüents són la trombocitopènia (1 en 3.000 casos)^{62,63} i l'encefalitis postinfecciosa (1 en 6.000 casos), que presenta una mortalitat molt elevada.⁶⁴

Quan la infecció es presenta en una dona embarassada susceptible, especialment durant les 12 primeres setmanes de la gestació, s'ocasiona la síndrome de rubèola congènita (SRC).⁶⁵

Mecanismes de transmissió

La rubèola es transmet per contacte directe, persona a persona, amb les secrecions de la nasofaringe de les persones infectades (per gotes), i també a través d'objectes contaminats per aquestes secrecions (fomites).

Període d'incubació

El període d'incubació és de 14 dies (rang, 12 a 23 dies).(24)

Període de transmissibilitat

El període de transmissibilitat s'inicia 7 dies abans de l'aparició de l'erupció, és màxim quan les manifestacions clíniques apareixen i disminueix progressivament durant els 7 dies següents.²⁴ També són contagioses les persones amb rubèola subclínica o asimptomàtica. La rubèola és una malaltia moderadament contagiosa i requereix un contacte més intens i més perllongat que el xarampió.^{24,32} La taxa de reproducció (Ro) és de 6 a 8 casos secundaris.^{33,34}

Durant aquest període, el pacient ha de fer aïllament a casa i si està ingressat en un centre sanitari ha de fer aïllament en una habitació amb les precaucions per evitar la transmissió per gotes, a més de les precaucions estàndard.^{24,32,66}

Diagnòstic

- L'aïllament del virus per cultiu en cèl·lules primàries de ronyó de mona verda africana (AGMK) a partir de secrecions faríngees, de sang, d'orina o de líquid cefaloraquídi es considera el mètode estàndard. A més, permet conèixer les característiques antigèniques i fenotípiques de les soques. No és una tècnica que s'utilitzi per al diagnòstic de rutina per la baixa sensibilitat i pel temps que requereix la seva realització.⁵⁴ El virus es pot aïllar de la faringe des d'una setmana abans a dues setmanes després de l'aparició de l'erupció.
- Detecció d'antigen viral per RT-PCR en mostres d'exsudat faringi o d'orina, que permeten fer després la determinació del genotip del virus i la realització d'anàlisis filogenètiques. Aquesta tècnica té una sensibilitat del 100% i una especificitat del 90%. El virus de la rubèola es pot detectar a la faringe des d'una setmana abans i fins a dues setmanes després de l'inici de l'exantema. No obstant això, el període òptim per recollir la mostra és abans de 4 dies després de l'aparició de l'erupció.

– Diagnòstic serològic.

La detecció d'anticossos IgM específics per ELISA, actualment és la tècnica més utilitzada. Els títols d'anticossos IgM són transitoris amb un pic màxim al 7è dia de l'exantema; persisteixen durant 4-12 setmanes, ocasionalment fins a un any amb títols progressivament decreixents. És preferible obtenir la mostra de sèrum entre el 5è i el 21è dia després de l'aparició de l'exantema, si bé es pot recollir més tard sempre que no hagin passat més de 30 dies.^{60,67-69} Aquesta prova té una sensibilitat i especificitat elevades.

La detecció d'anticossos IgG específics requereix la demostració d'un augment de quatre vegades en el títol d'IgG en mostres recollides de sèrum: una en la fase aguda i l'altra en la fase de convalescència, que s'han analitzar conjuntament. La primera mostra s'ha d'obtenir al més aviat possible després de l'inici de l'exantema, i la segona entre el 7è i el 21è dia després de l'aparició de l'exantema.^{60,67,68}

El test d'avidesa d'anticossos IgG és útil per distingir entre infeccions recents, infeccions passades o reinfeccions de rubèola. Els anticossos IgG de baixa afinitat indiquen infecció primària recent de la infecció, mentre que els anticossos IgG d'alta afinitat es relacionen amb infeccions antigues o reinfeccions.⁷⁰

Wilson *et al.* van descriure les respostes d'anticossos a la infecció de rubèola primària, i van observar que la primera resposta era d'anticossos IgM de baixa afinitat, seguida d'anticossos de baixa avidesa IgG3 i d'anticossos IgA. Posteriorment es desenvolupa la resposta d'anticossos IgG1 que maduren de baixa a alta avidesa al voltant de 2 mesos. La resposta predominant és d'anticossos IgG1, amb augments en la concentració i en l'avidesa pocs dies després de l'aparició de la malaltia.⁷¹ Els anticossos IgG1 persisteixen almenys 20 anys, i probablement de per vida, encara que poden disminuir a nivells molt baixos en la gent gran.

Patró estacional

La incidència màxima de la infecció és a finals de l'hivern i a principis de la primavera. Abans de l'ús de la vacuna, aquesta malaltia tenia un patró cíclic cada 6 a 9 anys.^{24,32}

Tractament

El tractament és simptomàtic i de suport.⁵⁹

Prevenció

La immunització es realitza amb la soca RA27/3, que és un component de la vacuna triple vírica.^{58-60,72} Aquesta vacuna s'administra a la infància com a vacuna sistemàtica als 12 mesos i 3 anys d'edat (vegeu l'apartat 1.2.1 Calendari vacunal a Catalunya).

La immunitat produïda pel virus salvatge o pel virus vacunal sol ser prolongada en el temps. La reinfecció és poc freqüent en persones que han patit la malaltia, i rara vegada ha derivat en SRC.

La immunitat es correlaciona amb els anticossos neutralitzants i hemaglutinants enfront del virus. Les dues proteïnes E1 i C tenen un paper important en el desenvolupament de la immunitat protectora, però no hi ha una prova que les correlacioni amb una protecció absoluta. No obstant això, s'ha establert que un nivell d'anticossos IgG específics de 10-15 mUI/ml es considera que proporcionen protecció a la majoria de les persones.^{73,74}

Diversos estudis observacionals mostren que una dosi de la vacuna TV confereix protecció a llarg termini enfront de la rubèola, que evita la infecció clínica i la virèmia subclínica, probablement de per vida, en més del 90% de les persones vacunades.⁷⁵⁻⁷⁹ Hi pot haver reinfecció després de l'exposició en persones vacunades que tenen nivells baixos d'anticossos detectables.^{80,81}

Profilaxi postexposició

No s'ha demostrat que la IGH sigui efectiva per prevenir la infecció de la rubèola com a mesura de postexposició, i per tant no està recomanada.^{58,60,66} Únicament s'ha de considerar l'administració d'IGH com a profilaxi postexposició en la situació d'una dona embarassada susceptible a la rubèola que no vol acollir-se a la interrupció de l'embaràs.

La vacuna TV com a mesura de postexposició no impedeix ni altera la gravetat clínica de la rubèola, ja que la resposta d'anticossos al component de la rubèola no es desenvolupa suficientment aviat com per proporcionar una profilaxi efectiva. De tota manera, a les persones susceptibles que han estat en contacte amb un cas de rubèola se'ls ha de recomanar una dosi de vacuna TV, a excepció dels infants menors de 6 mesos, dones embarassades, persones amb immunosupressió, i altres persones en les quals la vacuna està contraindicada.

Diagnòstic diferencial

Els símptomes de la rubèola són inespecífics i poden assemblar-se als del xarampió, la toxoplasmosi, l'escarlatina, la infecció per parvovirus B19 i algunes infeccions per enterovirus (taula 1).^{59,82}

1.1.2.2 Síndrome de la rubèola congènita (SRC)

Clínica

La infecció pel virus de la rubèola durant les 12 primeres setmanes de la gestació pot afectar tots els òrgans del fetus en desenvolupament, i causar la mort fetal, l'avortament espontani o una gran varietat d'anomalies congènites. L'efecte del virus sobre el fetus depèn del moment de la infecció. En general, com més jove és el fetus quan s'infecta, més greu és la malaltia.^{65,83} Durant els dos primers mesos de la gestació, el fetus té entre un 65% i un 85% de probabilitats de presentar diferents defectes congènits o avortament espontani, o ambdues coses. Durant el tercer mes, el risc de desenvolupar un sol defecte, com la sordesa o la malaltia cardíaca congènita és del 30% al 35%, i durant el quart mes el risc és del 10%. Després de la setmana 20 de la gestació, l'únic dany fetal que pot aparèixer és la sordesa.^{58,59,84}

Les formes lleus de la malaltia poden estar associades a poques manifestacions clíniques o bé inexistents en el moment del naixement, que poden aparèixer entre dos i quatre anys després, per la qual cosa el diagnòstic es pot retardar mesos o anys. En canvi, les formes moderades i les greus sovint es detecten en el moment del naixement.

Les malformacions més freqüents associades a la SRC són oftalmològiques (cataractes, retinopatia pigmentària i glaucoma congènit), cardíques (persistència del conducte arteriós i estenosi perifèrica de l'artèria pulmonar), auditives (hipoacúcia neurosensorial) o neurològiques (trastorns de la conducta, meningoencefalitis, microcefàlia i retard mental).^{24,58,59}

Les manifestacions més freqüents són la sordesa neurosensorial, la cataracta o el glaucoma, la malaltia cardíaca congènita i el retard mental. La sordesa pot ser lleu o greu, unilateral o bilateral. És definitiva i de caràcter sensorial per lesió de l'òrgan de Corti.

Els infants amb rubèola congènita són sovint nens de baix pes en relació amb l'edat gestacional. Una complicació tardana freqüent és la diabetis *mellitus* insulíndependent.

Les manifestacions neonatals inclouen retard en el creixement, pneumonitis intersticial, malaltia òssia radiolúcida, hepatosplenomegàlia, trombocitopènia i eritropoesi dèrmica (lesions *blueberry muffin*). La infecció pel virus de la rubèola durant l'embaràs és una de les causes conegudes de l'autisme.^{32,85,86}

Mecanismes de transmissió

La rubèola congènita és conseqüència de la transmissió transplacentària del virus de la mare infectada al fetus.

Període de transmissibilitat

Els nounats i els lactants amb rubèola congènita eliminen gran quantitat de virus per les secrecions nasofaríniques i intestinals i per l'orina fins a arribar a l'edat d'un any o més, i per tant poden transmetre la infecció a les persones susceptibles.^{24,58,66}

Diagnòstic

– En el fetus:

- Detecció del genoma viral per RT-PCR en una mostra de líquid amniòtic, de cori o de sang de cordó umbilical (mostra de difícil obtenció abans de les 20 setmanes) per al diagnòstic prenatal. La mostra d'elecció és el líquid amniòtic pel fet que és menys invasiva i amb una especificitat i una sensibilitat elevades (100% i 83-95% respectivament).⁸⁷⁻⁸⁹ Els resultats de la detecció per RT-PCR poden ser positius abans de la detecció dels anticossos IgM antirubèola.
- Determinació d'anticossos IgM específics en la sang fetal per EIA. La mostra s'ha obtenir després de la setmana 22 de la gestació per evitar falsos negatius.⁸²

– En el nounat:

- RT-PCR en mostra faríngia, nasal, orina, sang o LCR (meningoencefalitis).
- Determinació d'anticossos IgM específics antirubèola per EIA (si la prova és negativa, cal repetir-la als 30 dies). Els anticossos IgM persisteixen fins els 6-12 mesos en el sèrum del nounat.⁶⁹

- Aïllament del virus en mostres de frotis faringi, exsudat nasal, sang, orina o LCR (meningoencefalitis).

1.1.3 Parotiditis

Agent causal

El virus de la parotiditis és un virus ARN que pertany a la família *Paramyxoviridae*, gènere *Rubulavirus*. Conté una única cadena d'ARN de polaritat negativa no fragmentada i protegida per una nucleocàpsida helicoïdal. La nucleocàpsida està envoltada per una membrana esfèrica, d'aproximadament 150 nm de diàmetre, però que presenta un marcat pleomorfisme.

El genoma del virus té 15.384 nucleòtids que codifiquen 7 gens: el gen N (nucli), el gen V, el gen M (matriu), el gen F (fusió), el gen SH (hidrofòbic petit), el gen HN (hemaglutinina-neuraminidasa) i el gen L (gran). Cada gen codifica una proteïna, amb l'excepció del gen V.

La membrana viral és una doble membrana que conté la proteïna M en la superfície interna i les proteïnes HN i F en la superfície exterior. La proteïna M té un paper important en l'acoblament de les proteïnes virals. La glicoproteïna HN és responsable de l'adsorció del virió al seu receptor cel·lular, l'àcid siàlic, i de l'alliberament de nous virions a la superfície cel·lular. Les glicoproteïnes HN i F actuen cooperativament per induir la fusió de la membrana del virió amb la membrana cel·lular de l'hoste, i facilitar la penetració de la nucleocàpsida a l'interior de la cèl·lula. Les altres quatre proteïnes són dins del virió. La proteïna SH i la proteïna V faciliten l'evasió de la resposta antiviral de l'hoste mitjançant el bloqueig de la via TNF- α intervinguda per apoptosi de senyalització. Ni la proteïna SH ni la proteïna V són essencials en la replicació del virus (figura 3).

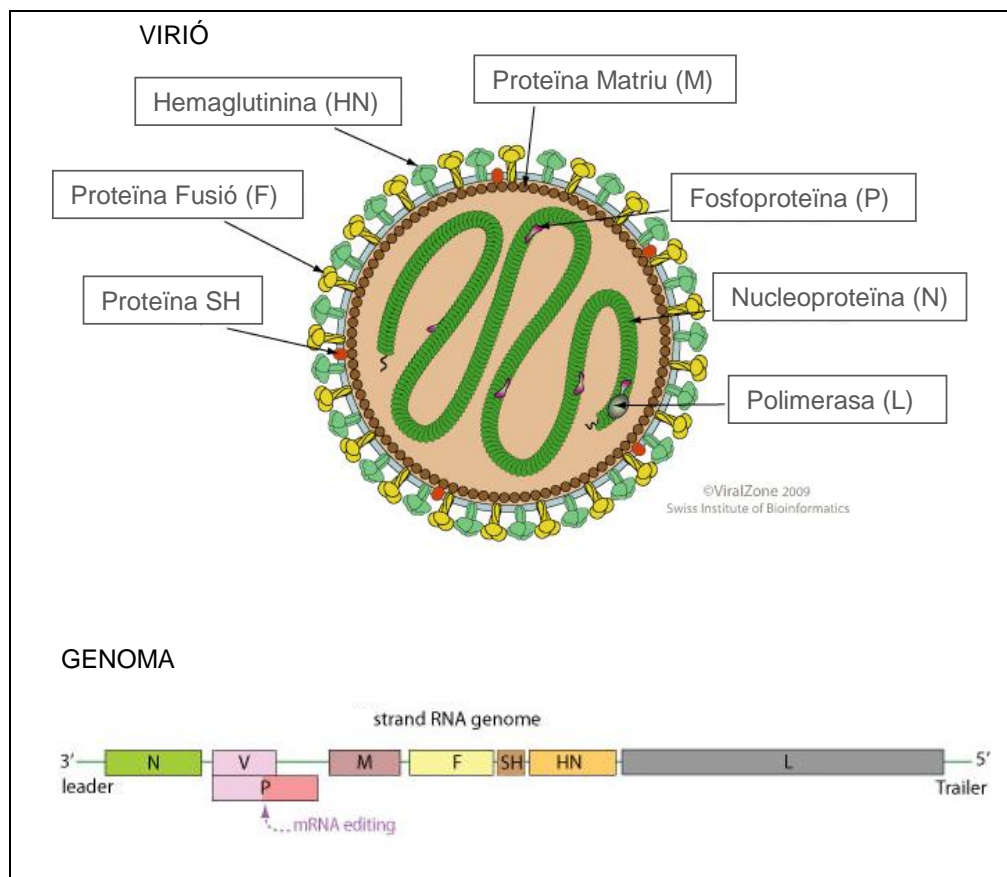
Només els anticossos adreçats a les proteïnes HN i F han mostrat neutralitzar la infectivitat del virus *in vitro* i confereixen protecció *in vivo*. Les dues proteïnes s'han identificat com a factors de virulència. Les altres proteïnes virals no es consideren objectius de la resposta immune protectora, i no està prou clar el seu paper en la virulència del virus.

La seqüència del gen SH és la més variable del genoma, i s'utilitza per genotipar les diferents soques del virus i per diferenciar les soques salvatges de les soques vacunals. Actualment, s'han descrit 12 genotips, designats de A-N (excloent E i M)

basats en l'anàlisi filogenètica dels 316 nucleòtids del gen SH.⁹⁰ El grup A inclou la soca vacunal Jeryl Lynn i Urabe. El grup B inclou la soca Urabe salvatge i la vacunal. Malgrat l'existència de diferents genotips, des de fa anys s'assumeix que només hi ha un serotip del virus.

Els genotips C, D, G, H, J i K s'han observat amb més freqüència a l'hemisferi occidental, mentre que els genotips B, F, G, I, i L circulen especialment en els països de la regió de l'Àsia i del Pacífic. La cocirculació de diferents genotips dins d'una regió, o fins i tot dins d'un brot, no és infreqüent.

Figura 3. Representació esquemàtica del genoma viral i l'estructura del virus de la parotiditis: viriò i mapa genòmic del virus.



Font: ViralZone 2009. Swiss Institute of Bioinformatics.

El virus és estable a 4°C durant alguns dies i a -65°C durant mesos o anys. La infectivitat es redueix sensiblement per la llum ultraviolada, l'èter i la formalina, i es destrueix completament per la calor (20 minuts a 56°C).

Reservori

És exclusivament humà, no hi ha cap altre reservori animal.

Mecanismes de transmissió

Es transmet per contacte directe de persona a persona, a través de les gotes respiratòries ($>5 \mu\text{m}$) procedents de l'orofaringe, i per contacte directe amb la saliva d'una persona infectada.²⁴

Període d'incubació

El període d'incubació oscil·la entre 12 i 25 dies després de l'exposició; habitualment és de 14 a 18 dies.

Clínica

La parotiditis o galteres és una malaltia aguda, generalment autolimitada, que es caracteritza per la inflor i l'adoloriment de les glàndules salivals, generalment de les glàndules paròtides. Hi pot haver afectació d'una o diverses glàndules salivals.

La parotiditis és la manifestació clínica més freqüent (30%-40% dels casos). La tumefacció parotídia persisteix típicament de set a deu dies; pot ser inicialment unilateral, per després d'un o dos dies ser bilateral en el 70%-90% dels casos. L'afectació de la paròtida pot estar precedida de símptomes inespecífics, com febre, cefalea, astènia, miàlgies i anorèxia. La febre sol ser discreta i dura d'un a sis dies.⁹¹⁻⁹³

A l'exploració s'observa que l'engrandiment de la paròtida esborra l'angle maxil·lar inferior, i aixeca el lòbul de l'orella cap amunt i cap a fora. L'orifici del conducte d'Stensen és amb freqüència edematós i eritematós. El dolor a la zona augmenta en mastegar, i la seva intensitat és màxima al segon o tercer dia de la malaltia.

En un 10% dels casos poden afectar-se les altres glàndules salivals (glàndula submaxil·lar i més rarament la glàndula sublingual), però és inusual com a única manifestació de la infecció.^{91,93} Un 20%-40% de les persones infectades tenen una infecció subclínica. Les infeccions subclíniques són més freqüents en els infants petits i en els adults que en els infants en edat escolar.⁹⁴

Les complicacions són més freqüents en els adults que en els infants, i poden ser amb afectació de la glàndula paròtida o no.^{95,96} L'epididimoorquitis, amb freqüència unilateral, s'observa fins a un terç dels homes postpúbbers, encara que l'esterilitat n'és

una seqüela molt infreqüent.^{95,97} Aquesta manifestació clínica és actualment la complicació més freqüent en els homes.⁶⁰ L'afectació del sistema nerviós central és l'altra manifestació extraglandular freqüent. Menys habituals són la sordesa, que generalment és unilateral i transitòria,⁹⁸ la pancreatitis, la meningitis, l'encefalitis, la tiroïditis, la miocarditis, l'artritis, la mastitis i l'ooforitis). L'encefalitis és la complicació més greu, i succeeix aproximadament en el 0,5% de les infeccions clíniques (taula 2) La mort és extremadament rara, i està relacionada amb l'encefalitis.⁹¹

La reinfecció pot succeir tant després de la infecció natural com de la vacunació.^{91,92,99} En les dones embarassades amb parotiditis durant el primer trimestre de la gestació, en un estudi s'hi ha observat un increment d'avortaments espontanis o de mort fetal intrauterina,⁸³ però d'altres estudis suggereixen que aquest virus no causa defectes al naixement.¹⁰⁰

Taula 2. Distribució de les manifestacions clíniques més comuns de la parotiditis.

MANIFESTACIONS	%
Glandular	
Parotiditis	60-70
Submaxil·lar o sublingual	10
Orquitis	25 (homes postpúbbers)
Ooforitis	5 (dones postpúbbers)
Neurològica	
Pleocitosi al LCR	50
Meningitis asèptica	1-10
Encefalitis	0,1
Sordesa transitòria d'alta freqüència	4
Altres	
Alteracions electrocardiogràfiques	5-15
Alteracions lleus de la funció renal	>60

* Rara abans de la pubertat i normalment unilateral.

Font: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit, PA. Vaccines. Filadelfia: Elsevier Inc; 2013

Període de transmissibilitat

El virus es pot transmetre des de 3 dies abans de la inflor de les glàndules salivals a 9 dies després. Polgreen *et al.* van mostrar que el 15% des pacients continuaven eliminant el virus després de 4 dies de l'inici dels símptomes.¹⁰¹ D'acord amb aquest estudi, s'ha modificat aquest període de 9 dies a 5 dies des de l'inici dels símptomes. Durant l'etapa de contagi, el pacient ha de restar a casa i si està ingressat en un centre sanitari s'ha d'aïllar en una habitació amb les precaucions per evitar la transmissió per gotes, a més de les mesures estàndards.^{24,93,102} El nombre bàsic de reproducció (R_0) és de 4 a 7 casos secundaris.^{33,34}

Diagnòstic

El diagnòstic d'aquesta malaltia es pot confirmar per l'aïllament del virus, per la detecció del virus per RT-PCR, o bé per la serologia.

– Aïllament de l'agent causal per cultiu

El virus de la parotiditis es pot cultivar amb línies primàries de cèl·lules de ronyó de macaco rhesus i en línies primàries de cèl·lules embrionàries de ronyó humanes que estan disponibles comercialment. El virus es pot aïllar de la saliva 7 dies abans i fins a 9 dies després de l'inici de la inflor de les glàndules salivals, i de l'orina des de 6 dies abans fins a 15 dies després de l'inici de la malaltia. En els casos de meningitis asèptica o d'encefalitis, el virus es pot aïllar del líquid cefaloraquídi (LCR) fins a 5 dies després de l'inici dels símptomes de la infecció del sistema nerviós central. L'eficiència diagnòstica de l'aïllament del virus per cultiu cel·lular és baixa, amb una sensibilitat de menys del 50%.

– Detecció del genoma del virus per amplificació genètica

Una bona alternativa a l'aïllament és la detecció del genoma del virus en mostres orals (exsudats del conducte d'Stensen), saliva, orina i LCR per tècniques d'amplificació genètica com la RT-PCR.^{103,104} Aquest mètode té una sensibilitat i una especificitat notablement elevades superiors a l'aïllament per cultiu en mostres de saliva, d'orina i molt especialment de LCR.

La detecció del genoma del virus per PCR a temps real facilita que el procediment sigui més ràpid, amb la sensibilitat elevada, amb un risc baix de contaminació i amb la possibilitat de quantificar la concentració de virus a la mostra. També permet fer la tipificació del virus de manera simple i distingir entre tipus salvatge i

virus vacunal.¹⁰³ És el mètode d'elecció en persones prèviament vacunades o que han passat la malaltia.⁹⁰

La càrrega i la detecció de l'ARN viral disminueix després dels tres primers dies de l'inici dels símptomes, i és menor en les persones que han estat prèviament vacunades o que tenen antecedents de malaltia. Per tant, les mostres han de ser recollides tan aviat com sigui possible després de l'inici dels símptomes, idealment durant els tres primers dies de la malaltia.¹⁰⁵

– Diagnòstic serològic

La detecció d'anticossos IgM antiparotiditis en sèrum pel mètode ELISA de captura, en mostres recollides en la fase aguda de la malaltia, és una prova molt sensible i específica, especialment en pacients que no han rebut la vacuna TV.¹⁰⁶ Els anticossos es poden detectar al principi de la infecció (segon dia de la malaltia), amb un pic en la primera setmana de l'inici dels símptomes, i habitualment no es detecten als tres mesos de l'inici de la malaltia; ocasionalment els anticossos d'IgM poden persistir durant 6 mesos. Poden haver-hi resultats d'IgM negatius en pacients en els quals s'ha recollit la mostra abans dels sis primers dies de la malaltia; per evitar aquests falsos negatius es recomana obtenir la mostra a partir del setè dia de l'inici dels símptomes.

En les persones prèviament vacunades pot no haver-hi resposta d'anticossos d'IgM o pot ser que sigui de curta durada. La capacitat per detectar els anticossos d'IgM varia segons l'estat de vacunació, i és més elevada en les persones no vacunades (80% a 100%), intermèdia en les que n'han rebut una sola dosi (60% a 80%) i més baixa en les que n'han rebut dues dosis (13% a 14%).

També es pot confirmar el diagnòstic per la demostració de seroconversió o d'un increment d'almenys quatre vegades en el títol d'anticossos d'IgG en mostres de sèrum obtingudes a la fase aguda i a la fase de convalescència.¹⁰⁶ Aquest augment pot no ser present en les persones vacunades. Els anticossos IgG apareixen al final de la primera setmana de la malaltia, tenen un pic tres setmanes més tard i es considera que persisteixen durant tota la vida.

Les proves d'avidesa d'IgG són una bona eina per diferenciar entre la fallada vacunal primària i secundària. En el cas de reinfecció en persones prèviament vacunades, s'observa un títol elevat d'IgG d'antiparotiditis d'una avidesa elevada.

La detecció d'anticossos d'IgG per ELISA i el test de neutralització del virus són proves molt sensibles i específiques, però tenen l'inconvenient que requereixen dues mostres de sèrum, una de la fase aguda i l'altra de la fase de convalescència de la malaltia.

Patró estacional

La infecció té una distribució universal, amb un patró estacional predominant al final de l'hivern i començament de la primavera.^{24,107} La infecció presenta una variació cíclica amb ones epidèmiques cada 2 a 5 anys.¹⁰⁸⁻¹¹⁰

Tractament

El tractament de la parotiditis i de les altres manifestacions de la malaltia és simptomàtic. Pot ser beneficiós administrar analgèsics i aplicar compreses tèbies o fredes a la regió parotídia.^{91,93,99}

Prevenció

El virus atenuat de la parotiditis forma part de la vacuna TV. Aquesta vacuna està recomanada a la infància com a vacunació sistemàtica i per a la immunització se'n requereixen dues dosis. A les persones que no en van rebre dues dosis a la infància es recomana una sèrie de dues dosis de vacuna TV separades com a mínim per 28 dies (vegeu l'apartat 1.2.1 Calendari vacunal a Catalunya).

La immunitat és generalment de llarga durada i es desenvolupa després de la infecció inaparent o clínica.²⁴ La presència d'anticossos IgG antiparotiditis per EIA es considera evidència d'immunitat, però no indica la presència d'anticossos neutralitzants (protecció de la malaltia). Els anticossos neutralitzants apareixen durant la fase de convalescència i estan fortament associats amb la protecció. S'ha proposat com a nivells protectors uns títols d'anticossos d'1:2,¹¹¹ però no està ben establert, ja que els nivells d'anticossos neutralitzants estan en funció de la soca del virus emprada en la prova *in vitro*.^{92,112}

Profilaxi postexposició

La vacuna TV com a profilaxi postexposició no proporciona protecció clínica ni altera la gravetat de la malaltia.^{92,102,113}

No s'ha demostrat que la immunoglobulina humana inespecífica sigui efectiva per a la profilaxi postexposició a la parotiditis o per a la prevenció de les complicacions.¹¹⁴

Diagnòstic diferencial

Els processos infecciosos relacionats amb glàndules paròtides són els més susceptibles de ser confosos amb la parotiditis per la seva aparició aguda i febre associada: virus de la parainfluença, virus de coxsackie, virus de la influença, virus d'Epstein-Barr, adenovirus, rinovirus o altres virus. També cal diferenciar-la dels processos supuratiu de la glàndula paròtida causats sovint per *Staphylococcus aureus* o per microorganismes gram-negatiu.^{91,99,102}

Altres causes no infeccioses a valorar són els fàrmacs i els trastorns metabòlics, en les quals l'afectació de la glàndula sol ser bilateral i asimptomàtica, com la fenilbutazona, el tiouracil, els iodurs i les fenotiazines. També cal tenir en compte les tumoracions, els quists i les estenosis causades per càlculs que generalment són unilaterals.

Altres afectacions molt poc freqüents que es poden confondre amb les galteres inclouen la síndrome de Mikulicz, la síndrome de Parinaud, la febre uveoparotídia de sarcoïdosi i la síndrome de Sjögren.⁹¹

1.2 Vacuna antixarampionosa, antirubeòlica i antiparotídica. Vacuna triple vírica (TV)

La TV és una vacuna viva que està elaborada amb virus vius atenuats que són capaços de provocar una resposta immune que protegeix contra el virus salvatge del xarampió, de la rubèola i de la parotiditis. Les tres soques de virus atenuades que componen aquesta vacuna es cultiven per separat en els medis adequats, i posteriorment es barregen abans de ser liofilitzades. Es comercialitza en forma de pols liofilitzada que s'ha de reconstruir amb 0,5 ml d'aigua destil·lada estèril. S'utilitzen com a estabilitzants el sorbitol i la gelatina hidrolitzada, i com a conservant a cada dosi hi ha 25 µg de sulfat de neomicina.

La composició antigènica per dosi i tipus de vacuna disponible actualment a Catalunya és:

- a) Priorix® (Glaxo SmithKline)
 - Virus del xarampió: soca Schwarz, mínim 1000 DICt₅₀
 - Virus de la rubèola: soca Wistar RA27/3, mínim 1000 DICt₅₀
 - Virus de la parotiditis: soca RIT 4385 (derivada de la soca Jeryl Lynn), mínim 1000 DICt₅₀.

- b) Vacuna Triple MSD® (Sanofi Pasteur MSD)
 - Virus del xarampió: soca Enders-Edmonston (abans soca Moraten) (mínim 1000 DICt₅₀)
 - Virus de la rubèola: soca Wistar RA27/3 (mínim 1000 DICt₅₀)
 - Virus de la parotiditis: soca Jeryl Lynn (mínim 1000 DICt₅₀).

Actualment, no hi ha vacunes monovalents a Catalunya.

1.2.1 Calendari vacunal a Catalunya

1.2.1.1 Indicacions, pautes i vies d'administració

A Catalunya, el calendari de vacunacions sistemàtiques vigent recomana la immunització enfront d'aquestes malalties amb l'administració de la vacuna TV als 12

mesos d'edat com a primovacunació, i als 3 anys com a dosi de reforç a tots els infants.¹¹⁵

Es recomana que totes les persones que no tinguin contraindicació a aquesta vacuna estiguin immunitzades enfront d'aquestes tres malalties; si no tenen la pauta abans descrita, es recomana l'administració de les dues dosis de vacuna a partir de l'any de vida separades com a mínim per 28 dies.

Com a mesura de postexposició està indicat administrar una dosi de vacuna TV a partir dels 6 mesos d'edat. En els infants de 6 a 11 mesos aquesta dosi es consideraria no vàlida i caldria revacunar-los amb dues dosis segons la pauta establerta (taula 3) (vegeu l'apartat 1.2.7 Vacuna com a profilaxi postexposició al xarampió).

La vacuna s'administra per injecció per via subcutània de 0,5 ml a la zona del deltoide o a la cara anterolateral de la cuixa en els lactants. L'administració de la vacuna combinada presenta respostes immunes similars a les produïdes per l'administració individual de les vacunes antixarampionosa, antirubeòlica i antiparotidífrica, a diferents llocs o en diferents moments.²⁰

1.2.1.2 Condicions de conservació, transport i emmagatzematge

La vacuna no reconstituïda i el seu diluent s'han d'emmagatzemar en l'envàs original entre +2°C i +8°C, i preservar-la de la llum. Es pot congelar a -20°C almenys 3 anys sense que perdi infectivitat. Un cop reconstituïda la vacuna roman estable a 4°C durant 8 hores.¹¹⁶

1.2.1.3 Evolució del calendari vacunal sistemàtic de Catalunya respecte a la immunització del xarampió, la rubèola i la parotiditis.

L'any 1965 es va autoritzar a l'Estat espanyol la primera vacuna atenuada enfront del xarampió, amb la soca Beckenham 31. L'any 1968 es va organitzar una campanya de vacunació en onze províncies, en infants de 9 a 24 mesos d'edat. Era una vacuna viva poc atenuada que produïa importants efectes secundaris, per la qual cosa no va ser acceptada ni pels pediatres ni per la població, i va ser retirada del mercat l'any 1969. L'any 1978, el Ministerio de Sanidad va iniciar una campanya de vacunació antixarampió amb la soca Schwartz a tots els infants de 9 mesos d'edat, però l'acceptació per part de la població va ser escassa.

La vacuna antirubeòlica (soca RA 23/7) es va introduir a l'Estat espanyol l'any 1979 i a Catalunya l'any 1978. Es va recomanar la vacunació a totes les nenes als onze anys d'edat per prevenir la rubèola congènita.

A Catalunya, l'any 1980 es va introduir la vacuna TV (xarampió, rubèola i parotiditis) als infants en complir el primer any de vida, si bé les cobertures a l'inici van ser molt baixes. L'any 1987 es va endarrerir l'edat d'administració d'aquesta vacuna dels 12 als 15 mesos d'edat, i l'any 1988 es va substituir la vacuna antirubeòlica que s'administrava a les adolescents als onze anys d'edat per la vacuna TV a tots els adolescents.

Les enquestes seroepidemiològiques van mostrar l'existència d'un buit d'immunitat (aproximadament un 5% de susceptibilitat) en els menors de 13 anys. Per cobrir aquesta bossa de persones susceptibles, l'any 1999 es va avançar l'edat d'administració de la segona dosi de vacuna TV dels onze als quatre anys d'edat al calendari vacunal. A més, es va administrar a l'escola i fora del calendari vacunal una segona dosi de vacuna TV als infants que a l'any 1998 tenien entre 5 i 10 anys.

Posteriorment, l'any 2008 es va modificar de nou l'edat d'administració de la primera dosi, i es va canviar dels 15 mesos als 12 mesos, com a conseqüència de l'anàlisi del brot que es va produir als anys 2006-2007, en què es va observar que les persones afectades eren majoritàriament infants menors de 15 mesos d'edat. Finalment, al 2016 s'ha avançat la segona dosi als 3 anys.

Per tant, a Catalunya des de l'any 1988 s'administren a tots els infants dues dosis de vacuna TV, i les cobertures vacunals són elevades.^{115,117} Les cobertures vacunals amb la vacuna TV per al període 2005-2015 estan detallades a la taula 6.

1.2.2 Contraindicacions, precaucions i reaccions adverses de la vacuna TV

La vacuna TV està *contraindicada* en les situacions següents:^{92,93,107,117}

- Dones embarassades. No està indicada l'administració d'aquesta vacuna a les dones embarassades. Cal evitar l'embaràs durant 28 dies si s'ha administrat aquesta vacuna pel risc teòric de dany fetal. De tota manera, la vacunació durant l'embaràs no s'ha associat a malformacions congènites.¹¹⁸

- Pacients amb immunodeficiència congènita o adquirida. En les persones amb infecció asimptomàtica pel VIH es pot administrar la vacuna, així com als pacients que tenen simptomatologia, a excepció dels que estiguin greument immunocompromesos, és a dir, els que presentin un nombre de limfòcits CD4 (inferior a 200) o bé que el percentatge d'aquests respecte als limfòcits totals sigui baix (inferior al 25%).
- Pacients sotmesos a tractaments immunosupressors (quimioteràpia, radioteràpia), pacients amb leucèmia, limfoma o altres neoplàsies del moll de l'os i del sistema limfàtic. Després del tractament immunosupressor, la immunització amb aquesta vacuna s'ha de posposar durant almenys 3 mesos.
- Pacients que reben dosis elevades de corticosteroides (2 mg o més / kg / dia, o de 20 mg o més /dia de prednisona o equivalent) durant 14 dies o més, han de posposar la vacunació un mes.
- Pacients amb al·lèrgia a la vacuna o als components dels preparats (neomicina o gelatina continguda com a estabilitzant).
- La revacunació està contraindicada en les persones que hagin tingut un episodi de trombocitopènia en les vuit setmanes posteriors a l'administració de la primera dosi de la vacuna TV.

L'anafilaxi després de la vacuna TV és extremadament rara (3,5 a 14,4 milions de dosis).¹¹⁹⁻¹²¹ Poden haver-hi reaccions al·lèrgiques menors, però no són una contraindicació a la vacunació.

*Precaucions*¹²²

- Les malalties lleus sense febre no són motiu per posposar la vacunació. Si la persona té febre, es preferible vacunar-la quan s'hagi recuperat totalment.
- Els infants amb al·lèrgia a l'ou poden rebre aquesta vacuna.
- En el cas de tractament recent amb immunoglobulines, la vacunació s'ha de separar en el temps segons els tipus d'immunoglobulines i les dosis rebudes, com a mínim durant tres mesos. En el cas que s'hagi administrat la vacuna i sigui necessari administrar hemoderivats que continguin anticossos (immunoglobulines, sang, concentrat d'eritròcits, etc.) s'han de posposar aquests tractaments durant

dues setmanes, ja que hi ha la possibilitat que els anticossos puguin neutralitzar el virus de la vacuna i interferir amb l'èxit de la immunització.

- En el cas de tuberculosi pulmonar activa és preferible administrar la vacuna quan el pacient hagi realitzat el tractament amb fàrmacs antituberculosos.

Reaccions adverses

La vacuna TV és una vacuna segura, i les reaccions adverses són molt discretes amb les vacunes que s'utilitzen actualment. Es notifiquen al voltant de 16,3 reaccions adverses per cada 100.000 dosis de vacuna.¹²³ La majoria de notificacions sobre reaccions adverses són atribuïdes al component del xarampió. Les més freqüents són dolor, edema i induració en el lloc de l'administració. També poden aparèixer reaccions febrils (5%-15%) als 5 a 12 dies de la vacunació i, menys sovint, un exantema morbil·lifforme (5%) o artràlgies passatgeres en les articulacions perifèriques (0,5%) entre 7 i 21 dies després de la vacunació. Altres complicacions són excepcionals.

Hi ha un estudi publicat l'any 1998 que va concloure que hi havia una relació entre la vacuna TV i una enterocolitis crònica i l'autisme després de revisar 12 casos de nens amb aquesta malaltia. Posteriorment es va observar que era una associació falsa. Malgrat que aquest estudi va ser retirat l'any 2010 per la mateixa revista que l'havia publicat, va provocar temor entre els pares, va promoure els grups antivacunes, i ha perjudicat enormement les cobertures vacunals de diversos països europeus, especialment al Regne Unit.¹²⁴

1.2.3 Origen i desenvolupament de les vacunes antixarampionosa, antirubeòlica i antiparotidítica

1.2.3.1 Component antixarampionós

S'han desenvolupat diferents vacunes atenuades després de l'aïllament del virus per Enders i Peebles l'any 1954.¹²⁵ La majoria deriven de la soca Edmonston, denominació que correspon al cognom del jove a qui li van aïllar el virus. La soca es va atenuar mitjançant passatges repetits en cèl·lules de ronyó, en cèl·lules amniòtiques i en cèl·lules d'embrió de pollastre, i van constituir segons els passatges la soca Edmonston-A i Edmonston-B. La soca Edmonston-B es va autoritzar als Estats Units l'any 1963 i es va emprar fins a l'any 1975. Aquesta vacuna es va

associar a febre elevada (20-40% dels vacunats) i exantema (50% dels vacunats). Per reduir aquests símptomes es va administrar simultàniament una dosi reduïda d'IGH.¹²⁶⁻¹³¹

Als Estats Units es van autoritzar altres soques més atenuades, la soca Schwarz l'any 1965 i la soca Moraten l'any 1968. La soca Schwarz es va obtenir mitjançant 85 passatges nous de la soca Edmonston-A a 32°C en cèl·lules d'embrió de pollastre;^{132,133} i la soca Moraten solament en 40 passatges a temperatura més baixa de la soca Edmonston-B.¹³⁴ En comparació amb la soca Edmonston, la freqüència i la gravetat de les reaccions secundàries atribuïdes a aquestes soques van ser significativament menors.¹³²⁻¹³⁶ Per aquests fets, la soca Moraten (o Soca Enders-Edmonston) va substituir les soques anteriors. L'any 1971, els Estats Units van autoritzar la comercialització de la vacuna combinada MMR (*measles-mumps-rubella*) amb la soca Moraten com a composició antigènica del xarampió.¹³⁷

La vacuna Leningrad-16 (no derivada de la soca Edmonston) va ser introduïda a Rússia l'any 1967 i va ser la soca vacunal emprada a l'Europa de l'Est. La vacuna Edmonston-Zagreb (derivada de la soca Edmonston-B) es va administrar àmpliament en l'ex-Iugoslàvia a partir del 1969, i és la vacuna més utilitzada en els països en vies de desenvolupament.

L'any 1968, a l'Estat espanyol es va posar en marxa una campanya de vacunació enfront del xarampió amb la soca atenuada Beckenham 31 als infants de 9 a 24 mesos d'edat. Aquesta vacuna presentava algunes limitacions pel que fa a la seva resposta immunitària; per aquest motiu, a l'any 1969 va ser retirada. L'any 1975 es va autoritzar la vacuna que contenia la soca Schwarz que es va administrar als infants de nou mesos d'edat.

L'anàlisi de la seqüència de nucleòtids dels gens F, H, N i M va mostrar una variabilitat que no va superar el 0,6% entre les soques de la vacuna derivades de la soca Edmonston.¹³⁸ Totes les soques derivades de la soca Edmonston formen part del mateix genotip A.^{22,138}

1.2.3.2 Component antirubeòlic

Després de l'aïllament del virus de la rubèola en cultius de teixits l'any 1962,^{139,140} es van autoritzar tres vacunes als Estats Units entre 1969 i 1970: HPV-77.DK12, HPV-77.DE5,¹⁴¹ i Cendehill,¹⁴² desenvolupades en cultiu de ronyó de gos, cultiu d'embrió

d'ànec i cultiu de ronyó de conill, respectivament. A Europa es va autoritzar la soca RA27/3 que es va desenvolupar en cultiu de cèl·lules diploides humanes.^{143,144} L'any 1979 aquesta vacuna es va autoritzar als Estats Units.

La soca RA27/3 es va aïllar d'un fetus infectat pel virus de la rubèola a l'any 1965;¹⁴⁵ i es produeix com a soca vacunal després de ser atenuada mitjançant de 25 a 33 passatges en cultiu de cèl·lules diploides humanes (WI-38 o MRC-5). Aquesta soca presenta una resposta d'anticossos similar a la infecció natural, una capacitat més gran per generar resistència a la reinfecció, una protecció de grup i una taxa baixa d'efectes secundaris;¹⁴⁴ per això és la més àmpliament emprada, excepte al Japó i la Xina.

S'administra sola o des de l'any 1971 combinada amb els components antixarampionós i antiparotidític en la vacuna triple vírica.

1.2.3.3 Component antiparotidític

L'any 1945, Enders i Levens van ser els primers que van notificar la producció d'una vacuna antiparotídica en cultiu d'embrió de pollastre.¹⁴⁶ Encara que aquestes vacunes van mostrar alguna efectivitat, proporcionaven una immunitat de curta durada per la qual cosa es van deixar de fer servir als anys cinquanta.

L'any 1965, es va produir la vacuna amb la soca Jeryl Lynn desenvolupada als Estats Units pel Dr. Maurice Hilleman a partir del virus de la parotiditis aïllat de la faringe de la seva filla de 5 anys (Jeryl Lynn Hilleman). El virus es va atenuar mitjançant passatges en ous de gallina embrionats i cultius de cèl·lules d'embrió de pollastre. La vacuna va ser llicenciada l'any 1967 i ha estat emprada àmpliament als països europeus i al continent americà.¹⁴⁷

Les vacunes Jeryl Lynn contenen dues soques diferents de virus atenuats, però relacionades genèticament: Jeryl Lynn-5 (soca dominant) i Jeryl Lynn-2; de la soca Jeryl Lynn-5 per passatges en fibroblasts d'embrió de pollastre es va derivar la soca RIT 4385.¹⁴⁸ Les vacunes que contenen aquesta soca proporcionen nivells de seroconversió similars als induïts per la soca Jeryl Lynn, si bé els títols geomètrics són discretament més baixos.^{149,150}

L'any 1979 es va autoritzar al Japó la soca Urabe Am9 que es va obtenir d'un aïllament obtingut de la saliva d'un noi amb galteres, que es va atenuar en passatges d'embrió de pollastre de cavitat amniòtica i fibroblasts d'embrió de guatlla. La soca

conté almenys dues variants, l'una potencialment més neurovirulenta (tipus A salvatge) que l'altra (variant G). L'any 1992, aquesta vacuna va ser retirada a causa de la incidència més gran de meningitis asèptica observada després de la vacunació.^{151,152}

La soca Rubini es va derivar d'un aïllament obtingut de l'orina del nen Carlo Rubini a Suïssa l'any 1974.¹⁵³ La soca es va sotmetre primer a passatges en una línia de cèl·lules diploides humanes, després a passatges en sèrie per ous de gallina embrionats, i posteriorment es va adaptar a la línia de cèl·lules diploides humanes MRC-5.¹⁵³ La vacuna obtinguda amb aquesta soca es va autoritzar a Suïssa l'any 1985, i es va utilitzar en molts països. En estudis d'efectivitat realitzats a Suïssa, Itàlia i Portugal es va mostrar que aquesta soca pràcticament no oferia immunitat (de -55% a 50%)¹⁵⁴⁻¹⁵⁷ i, a partir de l'any 2001, l'OMS no va recomanar el seu l'ús en els programes nacionals d'immunització.¹⁵⁸ A escala mundial s'utilitzen més de deu soques de vacuna antiparotiditis amb virus atenuat.

A Catalunya, l'any 1980 es va administrar la soca Jeryl Lynn. Aquesta soca està preparada en cultiu cel·lular d'embrió de pollastre, i per tant pot contenir quantitats mínimes d'ovoalbúmina. Es va considerar que hi havia risc d'hipersensibilitat de tipus anafilàctic en pacients amb al·lèrgia a l'ou. Per evitar aquesta reacció al·lèrgica, l'any 1991 es va canviar a la soca Urabe. Aquesta soca és més immunògena i no conté ou. L'any 1992, la soca Urabe es va retirar de molts països, a causa de l'aparició al Regne Unit de casos de meningitis asèptiques associades a la vacunació.¹⁵⁹ Des d'aquell any es va administrar la soca Rubini, que tampoc no contenia ovoalbúmina. Diferents estudis van mostrar que hi havia fracassos de protecció enfront de la parotiditis, fet que va comportar que l'any 1996 es tornés a administrar la soca Jeryl-Lynn i que la soca Rubini s'indiqués únicament a les persones amb antecedents d'al·lèrgia a l'ou. Amb aquesta indicació es va administrar durant el període 1997-2003.

El risc de reaccions al·lèrgiques greus, com l'anafilaxi, després de la vacunació TV en les persones al·lèrgiques a l'ou és extremadament baix. La majoria de les reaccions anafilàctiques a les vacunes amb component antiparotidític no es relacionen amb la hipersensibilitat als antígens de l'ou, sinó amb altres components de la vacuna.

Actualment, es recomana la soca Jeryl Lynn o la seva derivada, la soca RIT 4385 a totes les persones que no tenen contraindicació a la vacuna TV. Es considera que

l'al·lèrgia a l'ou no és una contraindicació absoluta de la vacuna, i que cal extremar les mesures de precaució quan es vacuni a persones amb antecedents d'una reacció anafilàctica després de la ingesta d'ous.

1.2.4 Eficàcia de la vacuna TV

Les soques vacunals del xarampió i de la rubèola indueixen tant la resposta humoral com la resposta cel·lular de l'hoste, que és similar a la infecció pel virus salvatge però amb títols d'anticossos més baixos. La soca Jeryl Lynn probablement impliqui les dues respostes immunitàries, però no s'han establert les correlacions definitives de protecció.

Els estudis d'immunogenicitat i d'eficàcia han mostrat que la vacuna TV és molt immunògena i eficaç.

La taxa de seroconversió per a cadascun dels components de la vacuna és molt elevada. Aproximadament, la mitjana d'infants que responen a una dosi de vacuna als 12 mesos d'edat és del 96% (84%-100%) per al component antixarampió, del 99% (95%-100%) per al component antirubèola i del 94% (89%-97%) per al component antiparotiditis.^{149,160-169}

La majoria dels infants que no responen a la primera dosi del component antixarampió i antirubèola de la vacuna TV administrada als ≥ 12 mesos responen a la segona dosi.^{170,171} Diferents estudis realitzats a l'Amèrica del Nord i Europa mostren que la mediana del percentatge de responedors va ser del 98% (78%-100) per al component antixarampió i del 99% (95%-100%) per al component antirubeòlic.^{161,170-174}

L'eficàcia vacunal aconseguida amb una dosi de vacuna TV administrada als 12 mesos d'edat per prevenir la malaltia oscil·la entre el 93%-98% per al component del xarampió, del 90%-95% per la protecció de la rubèola i d'aproximadament de 90% per la parotiditis.^{52,113,164,165,167-169}

Durada de la immunitat

En els primers anys de la vacunació TV es va suggerir que els nivells d'anticossos protectors induïts per la vacuna serien de per vida, però els estudis d'immunogenicitat han mostrat que els nivells d'anticossos antixarampió, antirubeòlics o antiparotídics disminueixen amb el temps; aquesta disminució és més ràpida per als

anticossos produïts per la vacunació en comparació amb els anticossos que s'adquireixen per la malaltia.^{52,167-169}

Diferents estudis d'immunogenicitat han mostrat que 20 anys després de la primera dosi de vacuna TV i 11-15 anys de la segona dosi, el 95% de les persones vacunades tenien anticossos antixarampió detectables^{45,46} i el 97%-100% en tenien d'antirubeòlics.^{46,78,79} S'ha observat una disminució progressiva dels nivells d'anticossos al llarg del temps. En la rubèola, aquesta disminució pot no implicar pèrdua d'immunitat.

Els estudis serològics realitzats en infants amb la soca Jeryl Lynn han mostrat que el 74% tenien títols d'anticossos neutralitzants antiparotiditis almenys 12-15 anys després de la segona dosi, però que els nivells d'anticossos disminuïen al llarg dels anys.^{46,175} El llindar de seropositivitat estimat en el 90% com a necessari per evitar la circulació del virus no s'assoleix als 15 anys després de la segona dosi de TV.

1.2.5 Vacunació amb vacuna TV i immunitat col·lectiva

La vacuna TV confereix una immunitat individual que evita la malaltia quan la persona s'exposa als virus que les ocasionen. A més, la vacuna TV també confereix una protecció de grup o col·lectiva a través de la disminució de la intensitat de la transmissió d'aquests virus, per l'augment de la proporció de persones vacunades en la població. La immunitat de grup disminueix el risc de patir aquestes malalties en les persones no immunitzades.

Per aconseguir que el virus del xarampió deixi de circular es requereix un llindar d'immunitat de grup molt elevat, ja que és un virus molt transmissible. S'estima que és necessària una prevalença d'immunitat del 93% al 95%, segons els models matemàtics emprats, perquè hi hagi immunitat de grup.^{33,176-178}

Pel que fa a la rubèola, els estudis d'immunogenicitat mostren una taxa de resposta elevada amb una dosi (>95% quan s'administra després de 12 mesos d'edat) amb persistència de la protecció a llarg termini, probablement de per vida. Atès que la rubèola és menys transmissible que el xarampió, la proporció de població que ha d'estar vacunada és més baixa que per al xarampió. Els models matemàtics estimen que el llindar d'immunitat perquè hi hagi protecció de grup és del 83%-90%.^{33,178,179}

Respecte a la parotiditis, els models matemàtics del possible impacte de la vacunació massiva sobre la incidència de la malaltia prediuen que es requereix un nivell de

cobertura vacunal del 85% al 90% als 2 anys d'edat per eliminar la transmissió del virus a l'Europa occidental i als Estats Units.^{33,180} Estudis recents indiquen que són necessàries cobertures superiors al 90% amb dues dosis de vacuna perquè hi hagi immunitat de grup, com s'ha observat a Finlàndia, país en el qual la parotiditis autòctona ha estat eliminada en mantenir les cobertures vacunals superiors al 95% des de l'any 1987.¹⁸¹

1.2.6 Vacuna TV com a mesura de preexposició al xarampió, la rubèola i la parotiditis

A escala internacional es recomana l'administració de dues dosis de vacuna TV per a la immunització enfront del xarampió, la rubèola i la parotiditis, ja que d'un 2% a un 5% dels infants que reben una sola dosi de vacuna TV no adquireixen protecció (es produeix una fallada primària de la vacuna).^{20,35,44,60,72,92,107,182,183} Aproximadament el 95% de les persones que no responen a la primera dosi ho fan a la segona.

La fallada primària o absència de seroconversió després de la primera dosi pot ser deguda a la vacunació en edats massa precoces, quan els anticossos passius transplacentaris encara estan presents, a l'administració recent d'immunoglobulina humana (IGH), a danys de la vacuna (fallades de la cadena del fred), o a d'altres causes no identificades. Els anticossos passius transplacentaris poden interferir en la vacunació com a conseqüència de la neutralització del virus vacunal abans que hagi pogut replicar-se i desenvolupar la immunitat. Per això, les recomanacions respecte a l'edat de la vacunació han de tenir en compte dos factors: 1) l'edat més primerenca possible a la qual es puguin tenir índexs elevats de seroconversió i 2) el grup d'edat amb el risc màxim de patir la malaltia greu.^{184,185} Al llarg del temps aquesta edat s'ha anat modificant. A Catalunya s'ha recomanat la primera dosi de la vacuna TV als infants de 12 mesos d'edat des de l'any 1980 fins ara, amb l'excepció del període 1987 a 2007 en què s'administrava als 15 mesos.

L'efectivitat d'una dosi del component antixarampiós de vacuna TV administrada als ≥ 12 mesos d'edat és aproximadament del 94% (rang del 39% -98%) per a la prevenció de la malaltia, i l'efectivitat de dues dosis de vacuna és $\geq 99\%$.¹⁸⁶⁻¹⁹⁰

L'efectivitat d'una dosi del component antirubeòlic de la vacuna TV és aproximadament del 97% (94% -100%) en la prevenció de la malaltia.^{191,192}

Respecte a la parotiditis, l'efectivitat més elevada obtinguda en els estudis observacionals amb una dosi de la soca Jeryl Lynn és aproximadament del 78% (75%-82%) per prevenir la malaltia, i amb dues dosis del 88% (rang 79%-95%).^{52,92,155,169,183,186,193-199} L'efectivitat d'una dosi de la soca Rubini és molt més baixa (8%; IC 95% -8% a 23%).^{52,92,169,200,201}

En nombrosos països continuen apareixent brots epidèmics de xarampió i parotiditis, fins i tot entre persones vacunades. En el cas del xarampió s'ha observat que dues dosis de vacuna ofereixen una millor protecció enfront de la malaltia que una sola dosi, mentre que per a la parotiditis, la cobertura de vacunació amb dues dosis pot no ser suficient per evitar els brots. En canvi, són excepcionals els brots epidèmics de rubèola en persones que han rebut dues dosis de la vacuna TV.

1.2.7 Vacuna TV com a mesura de prevenció postexposició al xarampió

La profilaxi postexposició (PPE) del xarampió en els contactes susceptibles inclou la vacunació amb la vacuna TV o l'administració d'IGH.^{24,50,52}

Es considera una persona immunitzada la persona:

- a) que ha rebut dues dosis de vacuna TV durant o després de l'any de vida,
- b) que documenta evidència d'immunitat per proves de laboratori (detecció d'anticossos IgG antixarampió),
- c) que presenta documentació mèdica d'haver patit la malaltia, i
- d) que ha nascut abans d'un any determinat, que s'estableix d'acord amb les dades provinents dels estudis de seroprevalença i que reflecteixen la política vacunal seguida.

A Catalunya, es considera que les persones nascudes abans de l'any 1966 tenen immunitat,²⁰² a excepció dels professionals sanitaris i d'altres persones que treballen en centres sanitaris en contacte amb pacients, que han d'estar immunitzats enfront d'aquesta malaltia amb independència de l'any que hagin nascut.²⁰³

La immunització amb la vacuna TV és la intervenció d'elecció en les persones ≥ 6 mesos exposades al xarampió en la majoria de situacions, tant de contactes domiciliaris com comunitaris (guarderies, escoles, universitats, institucions sanitàries, llocs de treball, etc.), llevat que estigui contraindicada la vacuna.^{35,51,182} La vacuna TV pot evitar la malaltia als contactes susceptibles sans si s'administra en les 72 hores

posteriors a l'exposició del xarampió.^{20,26,44,50} A excepció dels professionals sanitaris, les persones no immunitzades que han rebut la 1a dosi de vacuna TV dins de les 72 hores postexposició pot ser admeses a les llars d'infants, centres escolars o a la feina. La taula 3 mostra les mesures postexposició per a les persones exposades susceptibles al xarampió.

Taula 3. Mesures de postexposició en contactes susceptibles de casos de xarampió

<i>Persones sanes sense contraindicacions a la vacuna TV</i>	
Si han passat ≤72 hores des de l'exposició: <i>vacuna TV</i>	
6 - <12 mesos:	- Cal administrar 1 dosi. Posteriorment revacunar als 12 mesos i als 3 anys
≥12 mesos a <3 anys:	- Si estan immunitzats amb 1 dosi: cal avançar la 2a dosi (si fa més de 28 dies de la primera). Als 3 anys no caldrà cap dosi - Si no estan immunitzats: cal administrar 2 dosis separades per 28 dies
≥3 anys i adults nascuts després de 1966*:	- Si estan immunitzats amb dues dosis: pauta vacunal correcta (no s'ha de fer cap actuació) - Si estan immunitzats amb 1 dosi: cal administrar la 2a dosi (si fa més de 28 dies de la primera) - Si no estan immunitzats: cal administrar 2 dosis separades per 28 dies
Si han passat >72 hores i fins a 6 dies a l'exposició: immunoglobulina humana inespecífica**	
<i>Persones amb contraindicacions a la vacuna TV (dones embarassades, persones immunodeprimides, lactants <6mesos)</i>	
Si han passat 6 dies o menys de l'exposició: immunoglobulina humana inespecífica	

*A Catalunya es considera que els nascuts abans del 1966 tenen immunitat enfront del xarampió, a excepció dels professionals sanitaris que han d'estar immunitzats amb independència de l'any de naixement.

** Aquesta recomanació es realitzarà en l'àmbit familiar.

El personal sanitari potencialment exposat a un cas de xarampió ha de ser avaluat, amb independència de l'any de naixement, pels serveis de prevenció de riscos laborals. Si té evidència d'immunitat pot continuar treballant, però ha d'avisar a aquest servei si desenvolupa febre o símptomes compatibles de xarampió en els 18 dies següents. Als professionals sanitaris o altres treballadors en contacte amb usuaris del sistema de salut que no estiguin immunitzats se'ls ha de recomanar l'administració d'una dosi de vacuna TV, i han de ser exclosos de l'àmbit laboral des del 5è dia de l'exposició, llevat que es realitzi una serologia que evidenciï immunitat a la malaltia (presència d'anticossos Ig G). Aquests professionals s'han d'incorporar al seu lloc de treball 21 dies després a l'exposició, o abans si no tenen símptomes i s'ha verificat la presència d'immunitat després de 14 dies de l'administració de la vacuna TV.

1.3 Vigilància del xarampió, la rubèola i la parotiditis

L'any 1980, Catalunya va rebre les transferències en matèria de salut pública. El xarampió, la rubèola i la parotiditis es van incorporar al sistema de notificació de les malalties de declaració obligatòria (MDO) l'any 1982 de manera numèrica (nombre de casos setmanals),^{204,205} i l'any 1997 van passar a declarar-se de manera individualitzada, ja que era necessari conèixer determinades dades identificatives del malalt a efectes de poder exercir un control adequat del malalt i del seu entorn.²⁰⁶ Es realitzava una vigilància passiva.

L'any 1998, amb l'objectiu de l'eliminació del xarampió al territori català, s'estableix la notificació urgent del xarampió amb una vigilància epidemiològica activa i una resposta exhaustiva davant l'aparició d'un cas o un brot.²⁰⁷ L'any 2002, es proposa el mateix sistema de notificació per a l'eliminació de la rubèola postnatal i per a la SRC es manté la notificació individualitzada no urgent. Posteriorment, l'any 2006 s'estableix per a la parotiditis la notificació urgent.²⁰⁸ L'aparició persistent de casos de parotiditis en persones vacunades amb dues dosis ha dificultat el plantejament de l'eliminació d'aquesta malaltia en un període curt de temps, que ha fet que actualment no sigui una malaltia de declaració urgent.²⁰⁹

La declaració de qualsevol MDO cobreix tota la població i està basada en la definició de cas, que integra també la informació de les proves de laboratori. En la vigilància d'aquestes malalties hi participen tots els nivells assistencials de Catalunya, tant públics com privats. Els professionals sanitaris han de notificar les sospites de xarampió i rubèola postnatal als serveis de vigilància epidemiològica i resposta a emergències de salut pública (UVE) de manera urgent (menys de 24 hores de la sospita clínica del cas). La parotiditis i la rubèola congènita es declaren de manera individualitzada no urgent a les UVE. Els professionals de les UVE han d'iniciar la investigació del cas i implantar les mesures de control per evitar la transmissió de la malaltia, tant a l'àmbit familiar com al comunitari (llars d'infants, centres educatius, àmbit laborat, d'esports, etc.); també han de notificar el cas a la Subdirecció de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública de l'Agència de Salut Pública de Catalunya.

1.3.1 Definició de cas

La sospita clínica de xarampió, rubèola o parotiditis ha de ser notificada i investigada immediatament amb l'objectiu de conèixer la font d'infecció i establir les mesures de control a les persones exposades.

Els professionals de les UVE emplen l'enquesta epidemiològica on es recull informació demogràfica, de simptomatologia clínica, d'antecedents de vacunació, d'antecedents de viatges i d'exposició a d'altres casos de la malaltia estudiada. S'han de recollir les mostres clíniques idònies per a la confirmació del cas tenint en compte la data de l'inici de la malaltia. Per al xarampió i la rubèola la vigilància ha de ser reforçada, és a dir, que davant de qualsevol cas de xarampió o rubèola s'han de realitzar les proves de laboratori per investigar les dues infeccions. A més, per a les tres malalties cal realitzar estudis moleculars dels virus (caracterització del virus, estudis filogenètics, etc.). L'estudi virològic aporta una especificitat elevada a la investigació dels casos i brots epidèmics, ajuda a establir l'origen de la font d'infecció i permet aportar evidències sobre si hi ha transmissió endèmica o aquesta s'ha interromput.

1.3.1.1 Xarampió: Definició clínica de cas^{9,35,232}

Malaltia que presenta les tres característiques següents:

- exantema maculopapular generalitzat que dura 3 dies o més
- febre de $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$, i
- tos, rinitis o conjuntivitis.

Críteris de laboratori per al diagnòstic

Un dels següents:

- Aïllament del virus del xarampió en una mostra clínica.
- Detecció del genoma per tècniques d'amplificació genètica (RT-PCR).
- Detecció d'anticossos IgM antixarampió per EIA o immunofluorescència.
- Seroconversió d'anticossos IgG antixarampió per EIA, immunofluorescència o fixació del complement.

1.3.1.2 Rubèola postnatal: Definició clínica de cas^{9,66,233}

Persona que presenta de manera sobtada un exantema maculopapulós generalitzat, febre superior a 37,2°C, i almenys un dels criteris següents:

- adenopatia cervical
- adenopatia suboccipital
- adenopatia retroauricular
- artràlgies
- artritis

Criteris de laboratori per al diagnòstic

Un dels següents:

- Detecció del genoma per tècniques d'amplificació genètica (RT-PCR).
- Detecció d'anticossos IgM antirubèola en el sèrum per EIA.
- Seroconversió d'anticossos IgG antirubèola entre la fase aguda i la fase de convalsència per EIA, immunofluorescència indirecta o fixació del complement.
- Aïllament del virus de la rubèola en una mostra clínica.

1.3.1.3 Rubèola congènita: Definició clínica de cas^{9,66,233}

Qualsevol nadó <1 any o qualsevol mort fetal que presenti almenys dues de les condicions enumerades a l'apartat A o una de l'apartat A i una de l'apartat B:

- A. Síntomes característics: cataracta/s, glaucoma congènit, malaltia cardíaca congènita, pèrdua de l'audició i retinopatia pigmentària.
- B. Síntomes associats: púrpura, esplenomegàlia, icterícia que comença dins de les 24 hores després del naixement, microcefàlia, retard mental, meningoencefalitis, malaltia òssia radiotransparent.

Criteris de laboratori per al diagnòstic

Un dels següents:

- Detecció del genoma per tècniques d'amplificació genètica (RT-PCR).
- Detecció d'anticossos IgM específics en sang de cordó umbilical o en els primers dies de vida.

- Persistència elevada d'anticossos IgG antirubèola en el sèrum més enllà del temps esperat per a la transferència passiva d'anticossos IgG materns. Manteniment o reforç dels títols d'IgG davant del virus de la rubèola als 8 mesos d'edat o més.
- Aïllament del virus de la rubèola en una mostra clínica (frotis faringi, orina, líquid cefaloraquidi).

1.3.1.4 Parotiditis: Definició clínica de cas^{9,102,235}

- Malaltia aguda caracteritzada per tumefacció unilateral o bilateral de la paròtida de dos o més dies de durada, o
- inflor d'altres glàndules salivals (sublinguals o submaxil·lars) de dos o més dies de durada sense cap altra causa aparent.

Criteris de laboratori per al diagnòstic

Un dels següents:

- Aïllament del virus de la parotiditis en una mostra clínica (saliva, sang, orina o LCR) per cultiu cel·lular.
- Detecció del genoma per tècniques d'amplificació genètica.
- Detecció d'IgM antiparotiditis per ELISA o immunofluorescència.
- Seroconversió dels títols d'anticossos IgG antiparotiditis per ELISA, immunofluorescència o fixació del complement.

Classificació final dels casos^{9,232-235}

A efectes de vigilància epidemiològica i després d'haver realitzat les investigacions necessàries, els casos declarats es classifiquen en:

- Cas sospitós: cas que concorda amb la definició clínica de cas, però no hi ha confirmació per laboratori (serologia o virologia), i no està relacionat epidemiològicament amb un cas confirmat pel laboratori.
- Cas confirmat: cas sospitós que s'ha confirmat per proves de laboratori o que compleix la definició clínica de cas i que està epidemiològicament relacionat amb un altre cas confirmat per laboratori. Pot ser un cas confirmat per laboratori o per vincle epidemiològic.

- No cas: cas sospitós que ha estat investigat amb proves de laboratori negatives per la malaltia estudiada o que té vincle epidemiològic amb un cas confirmat per una altra malaltia. Cas que ha estat descartat.

Els casos es classifiquen segons la font d'infecció en quatre categories mútuament excloents: endèmic, importat, relacionat amb un cas importat i desconegut.

- a) Cas endèmic: un cas de xarampió, rubèola o parotiditis confirmat per laboratori o per vincle epidemiològic per a la transmissió endèmica d'aquests virus. Es considera transmissió endèmica la transmissió contínua del virus indígena o importat que persisteix durant un període de 12 mesos o més en una zona geogràfica determinada.
- b) Cas importat: un cas amb exposició a la malaltia fora del territori de Catalunya en els 7-18 dies (per al xarampió) o en els 12-23 dies (per a la rubèola) previs a l'inici de l'exantema; o en els 14-18 dies previs a l'inici de la tumefacció per a la parotiditis, i amb evidència virològica o epidemiològica.
- c) Cas relacionat amb un cas importat: un cas que ha adquirit la malaltia a Catalunya, però que està causat per un virus importat d'acord amb l'evidència virològica o epidemiològica. El cas índex d'aquesta cadena de transmissió ha de ser un cas importat. Si la transmissió esta relacionada amb una cadena de transmissió importada, però persisteixen durant ≥ 12 mesos, els casos es considerant com endèmics.
- d) Cas d'origen desconegut: un cas en el qual l'origen de la infecció no ha pogut ser determinat.

Definició de brot: Es considera brot l'aparició de dos o més casos relacionats en el temps i l'espai dins d'un període màxim de 18 dies per al xarampió, 23 dies per a la rubèola i 26 dies per a la parotiditis, un dels quals ha d'estar confirmat per laboratori.

Es considera cas prevenible el cas aparegut en una persona resident a Catalunya i no vacunada, que presenti alguna de les característiques següents: a) edat de 15 mesos o més en les cohorts de naixement 1987-2007 i de 12 mesos o més per a les cohorts 1980-1986 i 2008 fins ara; b) nascuda el 1978 o després; c) sense evidència d'immunitat prèvia enfront d'aquestes malalties; d) sense contraindicacions mèdiques per rebre la vacuna, i e) sense motiu religiós o filosòfic per no rebre la vacuna.

En la fase de l'eliminació s'espera que tots els casos es confirmin per laboratori o per vincle epidemiològic i que siguin casos importats o relacionats amb un cas importat. Un cas importat de xarampió o rubèola en una població altament immunitzada generarà pocs casos secundaris (casos relacionats amb un cas importat) i la transmissió s'interromprà aviat per manca de persones susceptibles. Si la transmissió es manté després de 12 mesos, es considera que hi ha transmissió endèmica. Els casos sospitosos (no estudiats per laboratori o sense resultats concloents) i els casos d'origen desconegut indiquen baixa qualitat de la investigació epidemiològica.

1.3.2 Circuit de notificació de les malalties de declaració obligatòria (MDO)

Els metges assistencials públics i privats que treballen en l'àmbit territorial de Catalunya, quan sospiten d'un cas d'aquestes malalties l'han de notificar a la Unitat de Vigilància Epidemiològica (UVE) de la Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública de l'Agència de Salut Pública del Catalunya.

En tots els casos notificats, els professionals sanitaris de les UVE contacten amb el metge que ha notificat el cas per sol·licitar informació clínica i epidemiològica: inici de símptomes, símptomes clínics, proves diagnòstiques realitzades, complicacions de la malaltia, evolució, viatges recents i antecedent de vacunació amb TV, i, en cas afirmatiu, nombre de dosis i data de l'administració.

També es contacta amb el pacient per recollir informació epidemiològica que permeti determinar la possible font infecció (per conèixer on i quan va ser la transmissió), i per identificar les persones susceptibles que hi van estar en contacte durant el període de transmissibilitat de la malaltia.

Després, amb la valoració de les dades obtingudes, es considera quines són les persones exposades i les mesures de control que cal realitzar. Els professionals sanitaris de les UVE contacten directament amb les persones de l'àmbit familiar del cas o amb els seus tutors legals per determinar la susceptibilitat enfront de la malaltia a la qual han estat exposats, i, si cal, indiquen la mesura de postexposició més idònia tenint en compte l'edat de la persona, el període de temps que ha transcorregut des de l'exposició, i si es tracta de persones especialment vulnerables (com són els lactants, les dones embarassades i les persones amb immunodeficiència).

L'administració de la vacuna TV o de la IGH es coordina amb el/la pediatra/e o metge de família segons l'edat de la persona exposada, i les dades de vacunació queden enregistrades al carnet vacunal de la persona, a la història clínica d'Atenció Primària de Salut (APS) i a l'enquesta epidemiològica de la UVE.

A l'àmbit comunitari, especialment als centres educatius, es contacta amb el director o responsable del centre per conèixer la distribució de les aules, els horaris, els fluxos dels alumnes i els diferents espais compartits amb la persona malalta (desdoblament de classes, menjador escolar, activitats extraescolars, espai d'acollida, etc.) durant el període de transmissibilitat de la malaltia. Amb aquesta informació es determina quins són els contactes exposats (infants, professors, monitors, etc.), i les mesures a adoptar.

Posteriorment, es convoquen els pares o tutors legals per informar-los i sol·licitar-los l'autorització per a l'administració de la vacuna TV, si no hi ha contraindicació mèdica.

La intervenció es coordina amb l'Àrea Bàsica de Salut (ABS) més pròxima al centre educatiu. Els professionals sanitaris de l'ABS, amb la informació facilitada des de la Unitat, revisen el carnet de vacunació de l'infant exposat, administren la vacuna TV i l'anoten al carnet vacunal i a la història clínica de l'APS. Després informen a la UVE de la intervenció realitzada a cada contacte i de l'antecedent vacunal, per facilitar la idoneïtat de les mesures de control en el cas que apareguin nous casos en el centre educatiu.

Tota aquesta informació queda enregistrada a l'enquesta epidemiològica de la persona malalta, i posteriorment s'introdueix en el registre de malalties de declaració obligatòria (Repositori d'Epidemiologia de Catalunya, REC) del portal d'Aplicacions del Departament de Salut (figura 4).

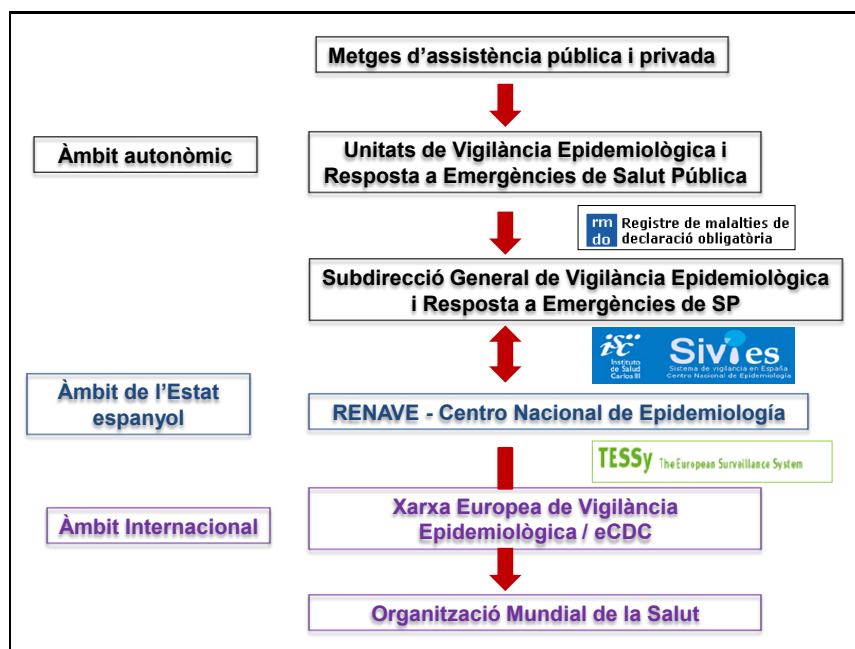
La Subdirecció General de Vigilància Epidemiològica i Resposta a Emergències de Salut Pública declara setmanalment les dades epidemiològiques bàsiques d'aquestes malalties i dels brots epidèmics succeïts a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), mitjançant la plataforma informàtica SiViEs (Sistema de Vigilancia en España) ubicada al Centro Nacional de Epidemiología (Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad i Instituto de Salud Carlos III).^{210,211}

A l'Estat espanyol la vigilància del xarampió i de la rubèola és una vigilància contínua i dinàmica amb retroalimentació periòdica a la RENAVE i als laboratoris nacionals de referència. A més, el Centro Nacional de Epidemiología notifica mensualment els

casos d'aquestes dues malalties a la Regió Europea de l'OMS a través del programari *European Surveillance System* (TESSy) de l'European Center for Diseases Control (ECDC).²¹²

A l'ECDC hi ha un grup de treball de les Malalties prevenibles per vacunació (abans del setembre de 2011 ho realitzava l'EUVAC.NET), que porten a terme les activitats de la vigilància d'aquestes malalties a la Unió Europea (UE), i que contribueix especialment a promoure i facilitar les activitats cap a l'eliminació del xarampió i la rubèola; però també la vigilància d'altres malalties com són la parotiditis, la tos ferina i la varicel·la, etc. L'ECDC publica dos informes anuals sobre el monitoratge de les dues malalties eliminables i un report anual de les altres.

Figura 4. Xarxa de Vigilància Epidemiològica.



El Centro Nacional de Epidemiología tramita, com a mínim una vegada a l'any, les dades de la vigilància de la parotiditis al sistema europeu de vigilància (Tessy), sistema en línia de l'ECDC. La majoria de les dades es presenten com a dades de cas individual anònim.

Les dades poblacionals per al càlcul de les taxes s'obtenen a partir d'Eurostat, l'oficina estadística de la UE.

1.3.3 Epidemiologia del xarampió, la rubèola i la parotiditis a Europa, Espanya i Catalunya

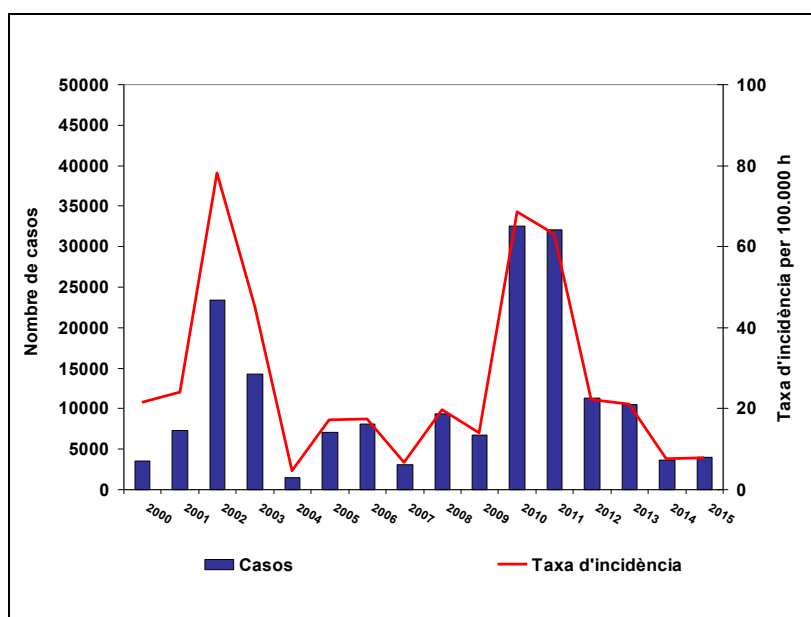
1.3.3.1 Xarampió

A l'epidemiologia del xarampió cal considerar dos períodes clarament definits, l'època prevacunal, i l'època postvacunal. Abans de la introducció de la vacunació, pràcticament el 100% de la població patia el xarampió a l'edat infantil i quedava immunitzat per a la resta de la seva vida. En aquella època s'observaven els cicles epidèmics bianuals típics de la malaltia amb un patró estacional, que a Europa es correspon a finals de l'hivern i la primavera. Les complicacions i la mortalitat també eren molt elevades.

En l'època postvacunal, la incidència anual de casos va descendir ràpidament a partir de la introducció de la vacuna, en un 95%-99% segons el país europeu (figura 5).

A partir de l'any 2007 es va observar un augment important de casos de xarampió, així com de brots importants en diversos països de la UE. Durant el període 2010-2013, es va incrementar el nombre de casos notificats. Bulgària va presentar el major nombre de casos notificats, seguida de França, Alemanya, Itàlia, el Regne Unit, Irlanda, Espanya i Romania. El grup d'edat més incident van ser els menors d'1 any (44/100.000 habitants), seguits pel grup de d'1 a 4 anys (24/100.000 habitants).

Figura 5. Incidència del xarampió a la UE/EEA, 2000-2015

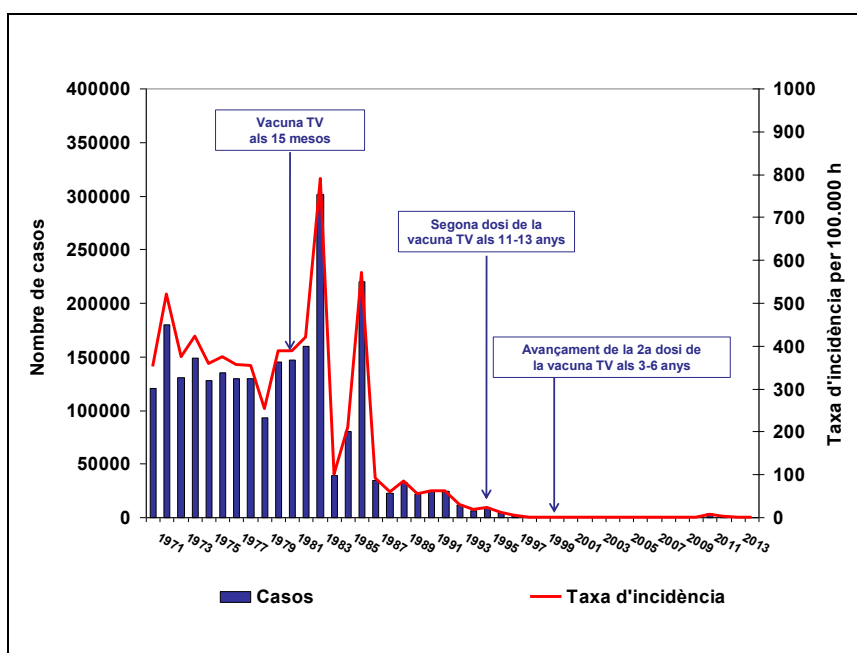


L'estudi d'aquests brots mostra que hi ha transmissió de casos importats de països de dins de la pròpia regió, i que afecta poblacions susceptibles.

A l'àmbit de l'Estat espanyol, en l'època prevacunals les taxes d'incidència eren molt elevades (taxes d'incidència de 100 a 1.000 per 100.000 habitants). Els primers anys de la introducció de la vacunació sistemàtica no es va observar disminució de la morbiditat declarada fins que no es van assolir cobertures vacunals superiors al 80% (any 1987). En la figura 6 es mostra el decrement pronunciat i ràpid que hi va haver amb la incorporació de la segona dosi de vacuna TV l'any 1995; que es va passar d'una taxa d'incidència de 12 casos per 100.000 habitants l'any 1996 a valors inferiors a 1 cas per 100.000 habitants l'any 1999 (figura 6). Entre 1999 i 2010, la incidència del xarampió es va mantenir en nivells d'eliminació, per sota d'1 cas / 100.000 habitants.

En la dècada 2000-2010 es van registrar tres ones epidèmiques. L'última ona epidèmica i la més gran dels últims anys es va iniciar l'any 2010 (0,66 casos/100.000 habitants) igual que en altres països de la UE; va arribar al seu màxim l'any 2011 (7,45 casos/100.000 habitants) i va finalitzar l'any 2012 (2,54 casos/100.000 habitants). El virus va circular per tot el territori espanyol i va afectar principalment menors d'un any (infants no vacunats). Des d'aleshores la morbiditat declarada ha disminuït a 0,26 casos/100.000 habitants l'any 2014.

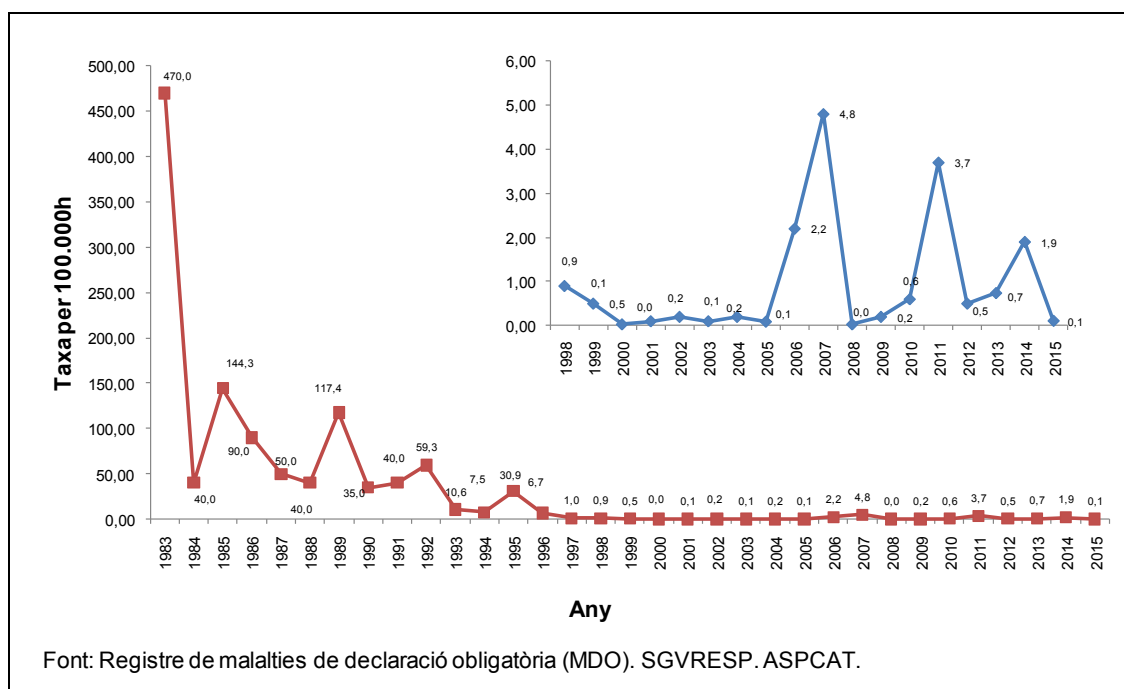
Figura 6. Morbiditat declarada del xarampió al sistema EDO. Estat espanyol, 1971-2014



La majoria dels casos detectats en els últims anys no van rebre la vacuna TV (>80% dels casos) o estaven vacunats incorrectament. Els menors de 4 anys (especialment els menors de 12 mesos) i els adults joves (20-29 anys) han estat els grups d'edat més incidents. El 51% dels casos s'han observat en homes (no hi ha diferències per gènere).

A Catalunya, la vacunació TV es va introduir a principis de 1980, però igual que a la resta de l'Estat espanyol, l'impacte de la vacuna en l'epidemiologia de la malaltia no es va evidenciar fins a l'any 1985, moment en què es van assolir cobertures vacunals superiors al 80%. A la figura 7 es pot observar com a partir de l'any 1985 hi va haver una disminució progressiva en la incidència d'aquesta malaltia, que va mostrar una estabilització a partir de l'any 2000, quan es va aconseguir l'objectiu de l'eliminació del xarampió autòcton a Catalunya.²¹³ L'any 2006, la situació d'eliminació de la malaltia en la qual es trobava Catalunya va canviar completament. A partir d'un cas importat, es va produir un brot que va durar des de l'agost de 2006 fins al juliol de 2007, i va ocasionar 381 casos, afectant majoritàriament infants <15 mesos d'edat.²¹⁴

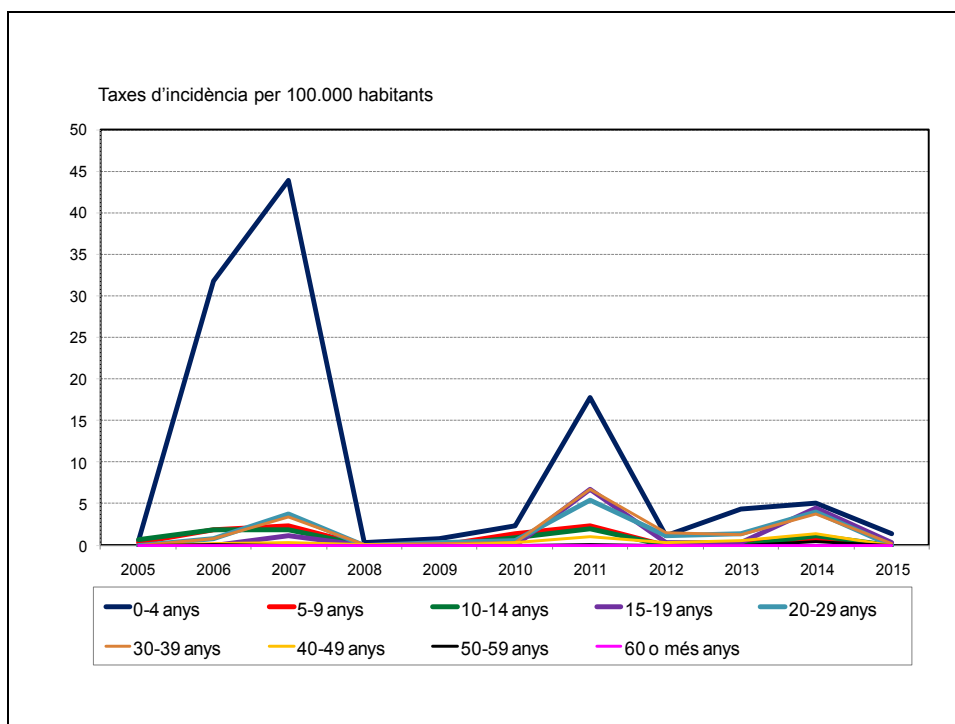
Figura 7. Morbiditat declarada del xarampió al sistema MDO. Catalunya, 1983-2015



Posteriorment, el novembre de 2010, es va produir un nou brot que es va estendre fins a l'octubre de 2011, i que va afectar 305 persones, majoritàriament adults joves no vacunats.

Durant el període 2005-2015, el grup d'edat més incident ha estat el de 0 a 4 anys (figura 8).

Figura 8. Taxes d'incidència del xarampió per grups d'edat. Catalunya, 2005-2015



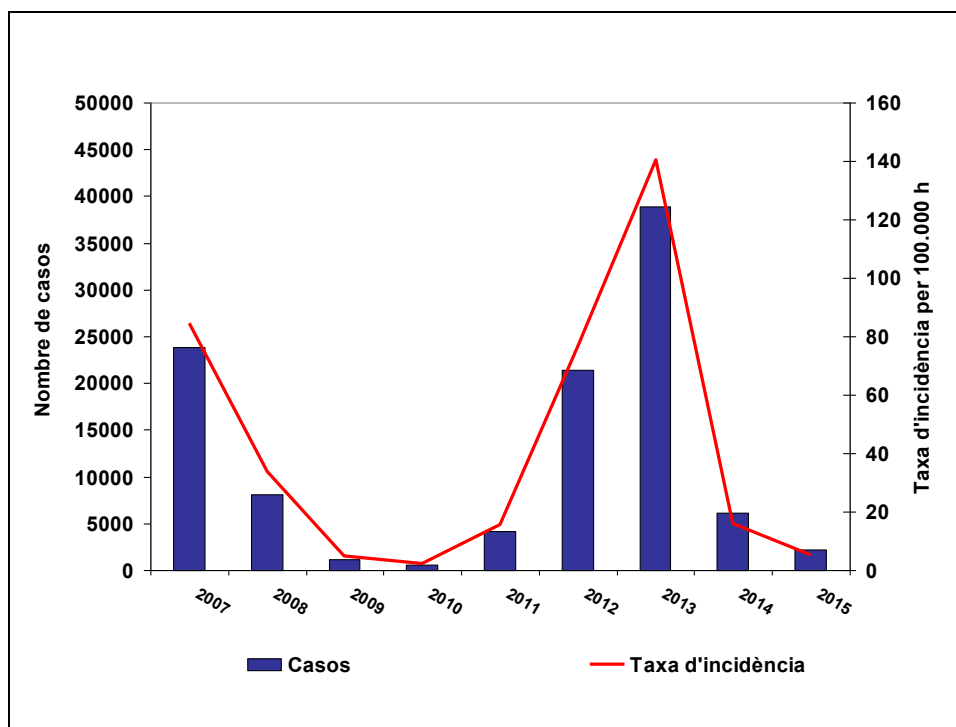
1.3.3.2 Rubèola postnatal

A la majoria de països de la UE la rubèola és de declaració obligatòria des de fa pocs anys. De l'època prevacunal es té coneixement que sobre l'endèmia es produïen augments de la incidència cada 6-9 anys.

La incorporació de la vacunació de la rubèola als calendaris de vacunació infantil als països de la UE ha estat heterogènia. Actualment, tots els calendaris inclouen la vacuna de la rubèola, però alguns països com Itàlia, Romania o Polònia l'han inclòs en l'última dècada.

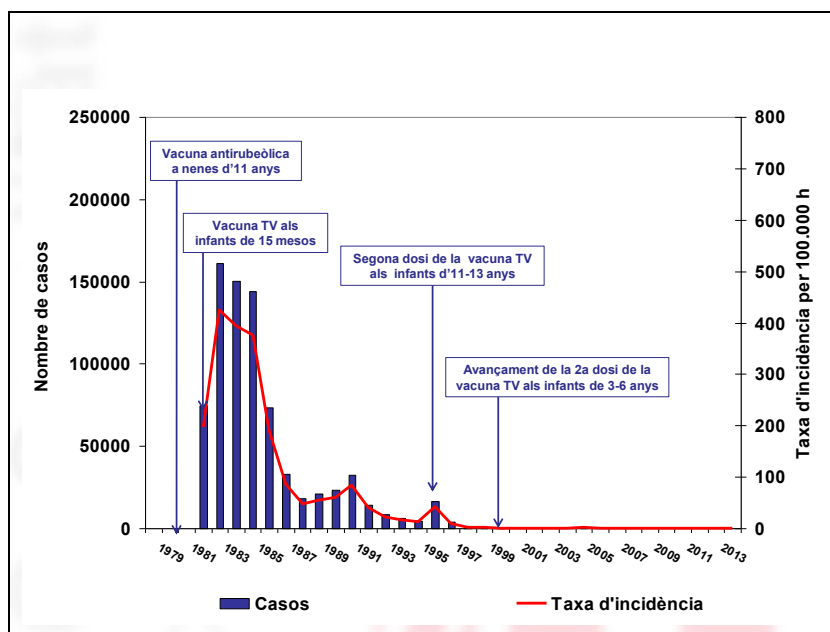
A la figura 9 es mostra la tendència de la rubèola en el conjunt dels països de la UE. Des de l'any 2010 s'ha observat un augment significatiu de casos, així com de brots epidèmics, i han estat Romania i Polònia els països que notifiquen el 98% del total de casos. El grup d'edat més incident va ser el de 15-24 anys, i de gènere els homes.

Figura 9. Incidència de la rubèola postnatal a la UE/EEA, 2000-2015



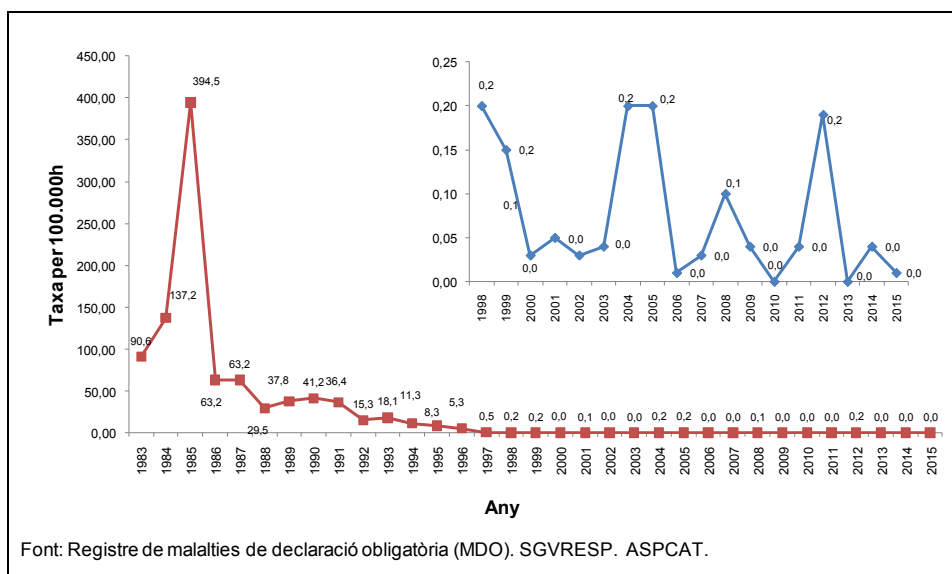
A l'Estat espanyol, es va implementar la vacunació antirubeòlica a les nenes d'onze anys per prevenir la rubèola congènita a l'any 1979, i posteriorment, a l'any 1981, es va introduir la vacuna TV als infants de 15 mesos. A la figura 10 s'observa que la davallada de la morbiditat declarada no va ser important fins als anys 1984-1985 quan es van assolir cobertures vacunals del 80%; la taxa d'incidència va passar de 375 casos/100.000 habitants l'any 1985 a 47 casos/100.000 habitants l'any 1988. Es van assolir nivells d'eliminació (<1 cas/100.000 habitants) l'any 2009 fins ara, a excepció de l'any 2005 en què la comunitat de Madrid va patir un brot important (taxa d'incidència d'1,85 casos/100.000 habitants) i l'any 2012 amb l'aparició d'un altre brot amb 67 casos (taxa d'incidència d'1,4 casos/100.000 habitants) en adolescents i adults joves no vacunats.

Figura 10. Distribució dels casos de rubèola postnatal notificats al sistema EDO, Estat espanyol, 1982-2014



A Catalunya, la disminució de la incidència de la malaltia no es va observar fins després de l'any 1988 amb la introducció de la segona dosi de vacuna TV als adolescents d'11 anys. La taxa d'incidència va disminuir de 29 casos/100.000 habitants l'any 1988 a menys d'un cas/100.000 habitants l'any 1997, i fins ara (figura 11). El grup d'edat més incident va ser el de 20-29 anys, i respecte al gènere van ser els homes els que han presentat taxes d'incidència més elevades.

Figura 11. Distribució dels casos de rubèola postnatal notificats al sistema MDO. Catalunya, 1983-2015



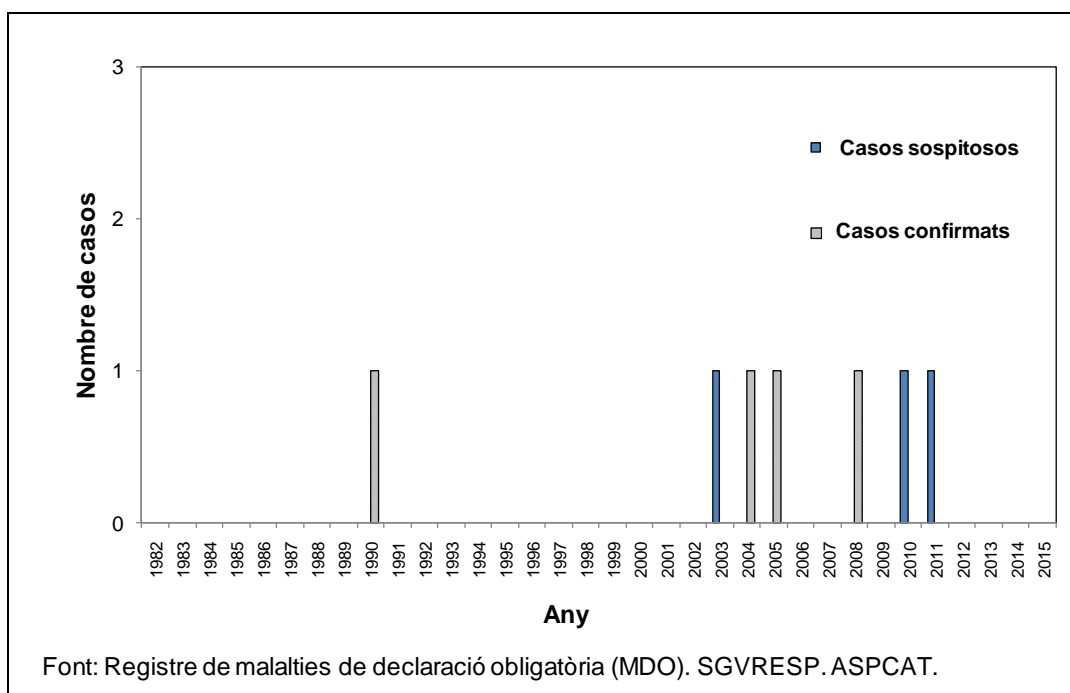
Font: Registre de malalties de declaració obligatòria (MDO). SGVRESP. ASPCAT.

1.3.3.3 Rubèola congènita

A l'àmbit de l'Estat espanyol se'n van declarar 11 casos durant el període 2002 a 2014. Aquests casos són fills de mares procedents de zones del món amb taxes elevades de susceptibilitat a la rubèola, i que es van contagiar en viatjar als seus països d'origen. El baix nombre de casos notificats suggereix que la circulació del virus és escassa.

A Catalunya, durant els anys 1982 a 2014, es van notificar 7 sospites de rubèola congènita de les quals s'han confirmat 4 casos (figura 12). En tres, la font d'infecció va ser importada (Marroc i Polònia). En el quart cas no es va poder establir, però probablement va ser importada, ja que durant la gestació s'havien produït diversos casos importats al seu entorn. Per tant, es compleixen els requeriments de l'OMS per al control de la rubèola congènita segons els quals cal mantenir la taxa d'incidència anual en $<0,1/100.000$ nascuts vius.

Figura 12. Distribució dels casos de la síndrome de rubèola congènita notificats al sistema MDO. Catalunya, 1983-2015

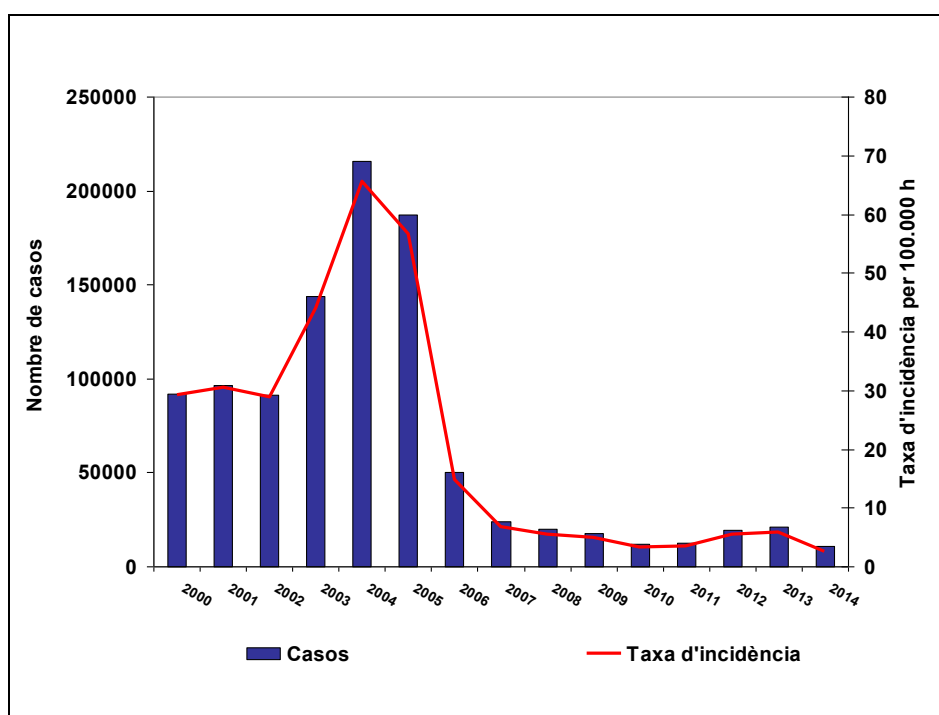


1.3.3.4 Parotiditis

La parotiditis és endèmica arreu del món. A Europa, abans de l'aprovació de la vacuna atenuada l'any 1967, les epidèmies se succeïen cada 2-5 anys, amb taxes d'incidència >100 casos per 100.000 habitants. Els infants de 5 a 9 anys eren el grup més afectat de la població, i es va observar immunitat natural en el 90% dels infants de 14-15 anys.^{215,216}

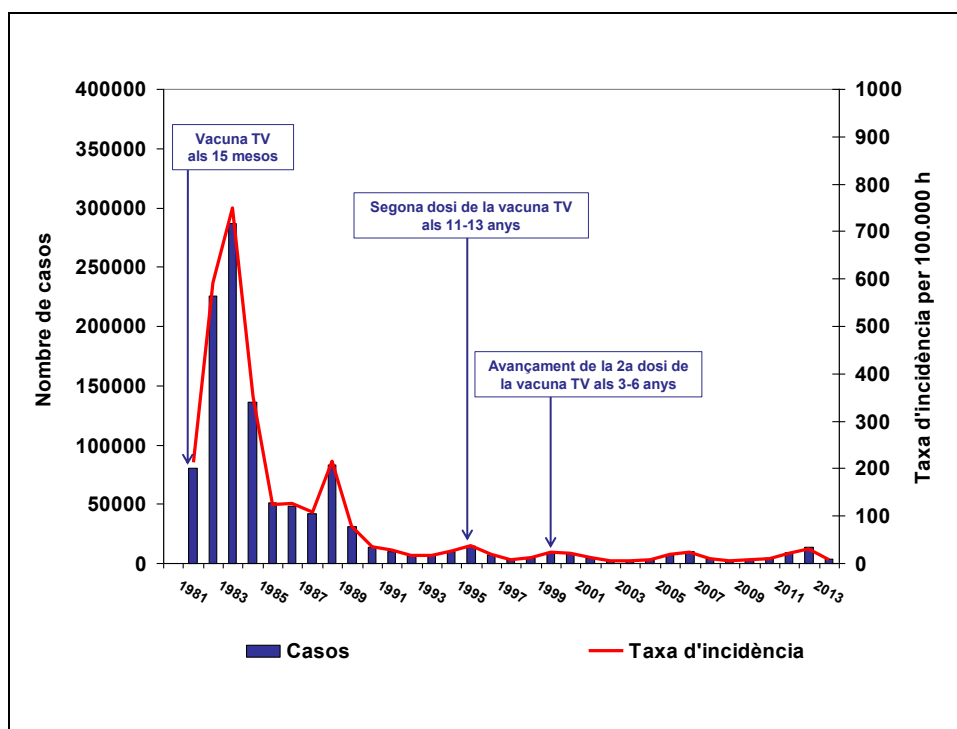
A partir de l'any 1967 es va observar una disminució del 99% en la incidència mitjana anual de la UE, especialment en els països que van utilitzar el programa de vacunació. La taxa mitjana del període 2000-2002 va ser de 29 casos/100.000 habitants. Tot i la disponibilitat de la vacuna TV, la parotiditis va fer un ressorgiment en molts països europeus durant els anys 2003 a 2005. L'epidèmia es va amainar ràpidament, de manera que a l'any 2011 hi havia una taxa de 3,5 casos/100.000 habitants. De 2012 a 2013 hi va haver una altra onada epidèmica amb taxes mitjanes de 5,5 casos/100.000 habitants (figura 13). Els països amb les taxes d'incidència més elevades van ser Bèlgica, República Txeca, Espanya i el Regne Unit.

Figura 13. Incidència de la parotiditis a la UE/EEA, 2000-2014



A l'Estat espanyol, l'impacte de la vacunació sobre la incidència de la malaltia es va observar a mitjans de la dècada de 1980, quan les cobertures vacunals eren superiors al 80%-90% (any 1986), amb una tendència de la morbiditat declarada descendent i progressiva en els anys successius. A partir de l'any 1994 la parotiditis es va presentar de forma epidèmica i fins a l'any 2013 es van produir 4 onades epidèmiques (1994-1997, 1998-2003, 2004-2009 i 2010-2013). L'onada epidèmica de 1998-2003, a diferència de les altres, va incidir majoritàriament en infants vacunats amb la soca Rubini.²¹⁷

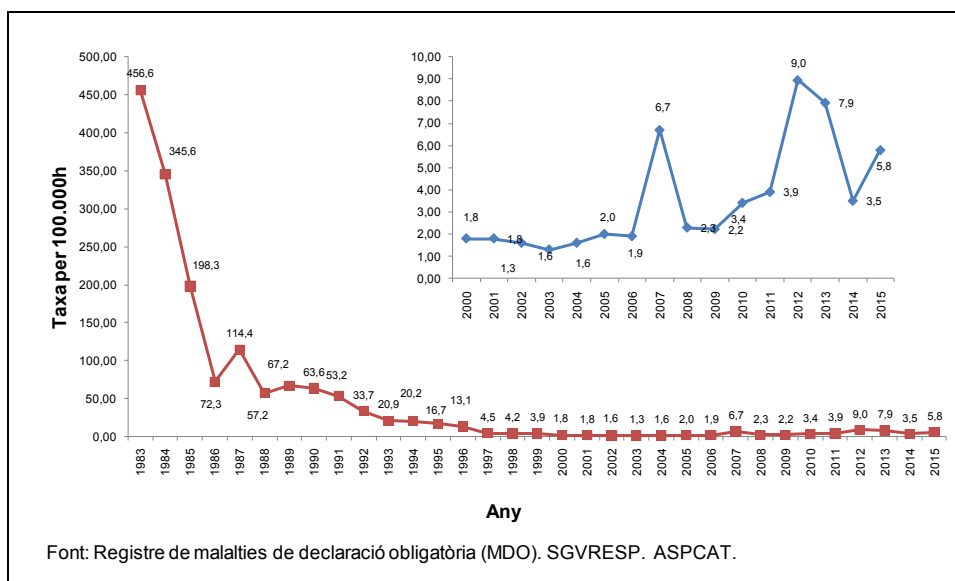
Figura 14. Morbiditat declarada de la parotiditis al sistema EDO. Estat espanyol, 1982-2014



L'onada que es va iniciar l'any 2010 va tenir el pic màxim l'any 2013 amb una taxa d'incidència de 29,5 casos/100.000 habitants, la més elevada registrada des de l'any 1996, com es pot observar a la figura 14.

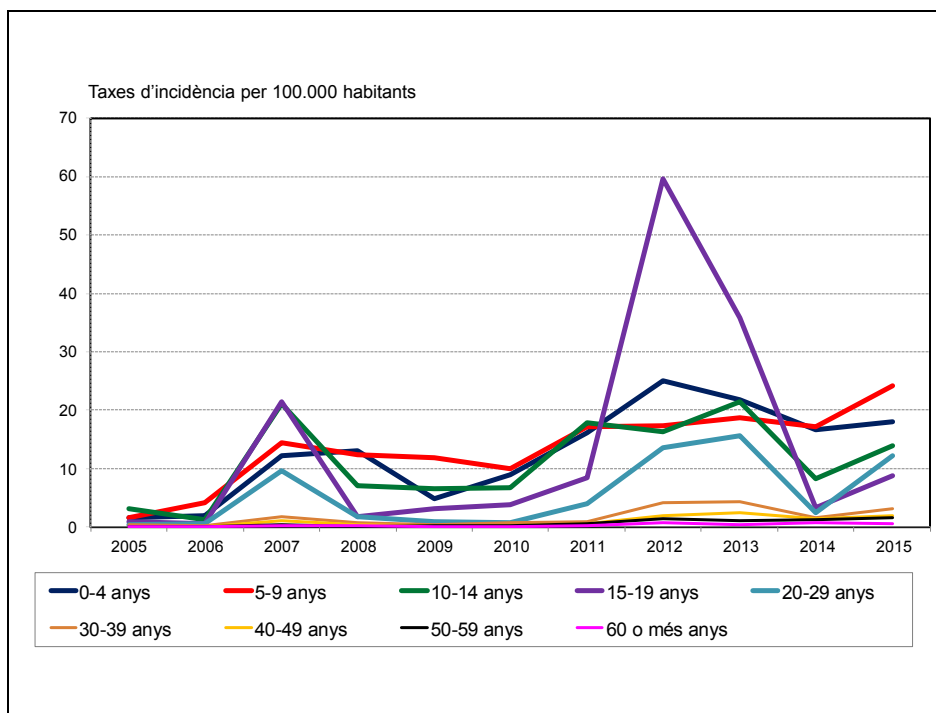
A Catalunya, l'epidemiologia ha estat similar a l'observada a la resta de països de la UE. La introducció de la vacuna TV l'any 1980 es va traduir en una important davallada en el nombre de casos de parotiditis i, malgrat un pic puntual l'any 1987, la incidència de la malaltia va disminuir de 456 casos/100.000 habitants l'any 1983 fins a 1,9 casos /100.000 habitants l'any 2006 (figura 15).

Figura 15. Morbiditat declarada de la parotiditis al sistema MDO. Catalunya, 1983-2015



En els últims anys s'han produït dos pics epidèmics els anys 2007 i 2012, i la major proporció de casos es va concentrar en la franja d'edat de 15 a 19 anys (figura 16). Aquest augment en l'adolescència pot ser conseqüència de l'administració de la soca Rubini com a component antiparotidíctic de la vacuna TV durant els anys 1994-1996.

Figura 16. Taxes d'incidència de la parotiditis per grups d'edat. Catalunya, 2005-2015



La mitjana anual de casos amb confirmació per proves de laboratori declarats al sistema de malalties de declaració obligatòria va ser del 28% durant el període 1997-2006, mentre que el període 2007-2014 va augmentar al 48%. Això és degut a la incorporació de la tècnica de RT-PCR l'any 2007.

1.3.3.5 Cobertures de vacunació de la vacuna TV a Europa, Espanya i Catalunya

L'any 2014, catorze països de la UE van tenir cobertures vacunals inferiors al 95% per a la primera dosi i vint països per a la segona dosi. A la taula 4 es mostren els percentatges de cobertura vacunal per a la primera i la segona dosi de vacuna TV.

Taula 4. Percentatge d'infants vacunats amb una dosi i dues dosis de vacuna antixarampionosa. UE 2005-2014

ANY	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Primera dosi	91,2	92,2	93,1	92,6	93,0	93,4	93,2	94,4	94,0	93,3
Segona dosi	83,5	86,3	87,2	87,6	88,3	90,9	86,6	88,3	7067	88,6

Com s'ha esmentat, per assolir l'eliminació del xarampió i la rubèola es requereix una cobertura vacunal superior al 95%, tant de la primera dosi com de la segona i aquesta fita de moment no està aconseguida a molts països de la UE.

Les taules 5 i 6 mostren les cobertures vacunals a l'Estat espanyol i a Catalunya per a la primera i la segona dosi de la vacuna TV.

Taula 5. Percentatge d'infants d'1-2 anys vacunats amb una dosi de vacuna TV i percentatge d'infants de 3-6 anys vacunats amb una segona dosi. Estat espanyol, 2005-2015.

ANY	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Primera dosi	96,8	96,9	97,1	97,8	97,4	95,2	96,8	97,1	95,3	96,1	96,2
Segona dosi	91,6	94,1	94,9	94,4	90,4	91,8	91,3	90,3	90,7	93,0	94,2

Taula 6. Percentatge d'infants de 1-2 anys vacunats amb una dosi de vacuna TV i percentatge d'infants de 3-6 anys vacunats amb una segona dosi. Catalunya, 2005-2015.

ANY	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Primera dosi	99,2	98,8	99,0	99,5	99,0	89,4	95,2	91,8	90,3	90,9	92,6
Segona dosi	91,6	92,0	98,0	98,7	92,1	93,0	89,0	89,2	86,2	88,5	95,5

Malgrat les elevades cobertures vacunals observades en el nostre país, hi ha bosses que hi són susceptibles i que han originat brots de xarampió i parotiditis en els últims anys. Són fonamentalment les cohorts nascudes als anys de baixa cobertura que a més no van tenir l'oportunitat d'exposició natural a aquests virus, els grups socials marginals que per diferents motius no accedeixen al sistema nacional de salut i les persones procedents de països que tenen diferents calendaris i cobertures de vacunació.

1.3.4 Objectius d'eliminació del xarampió i la rubèola a Europa

El xarampió i la rubèola són malalties candidates a poder ser eliminades,^{16,17,218-220} ja que:

- a) No hi ha reservori animal o ambiental. El seu reservori és exclusivament humà.
- b) Es disposa d'una vacuna eficaç i econòmica que confereix immunitat duradora.
- c) Es disposa de proves diagnòstiques suficientment sensibles i específiques per detectar la infecció, i
- d) S'ha observat que la transmissió s'ha interromput en una àrea geogràfica gran per un període de temps prolongat. La Regió de les Amèriques ha estat la primera en eliminar la rubèola i la SRC l'any 2015.²²¹ Finlàndia ha aconseguit l'eliminació del xarampió, la rubèola i la parotiditis indígenes.^{181,222}

Per les característiques biològiques d'aquestes malalties (a-c), entre els objectius de "Salut 21. Salut per a tots en el segle XXI" proposats per la Regió Europea de l'OMS (OMS-Europa) l'any 1998 es va incloure l'eliminació del xarampió autòcton per a l'any 2007 i de la rubèola congènita per a l'any 2010.²²³ Al mateix any, el Comitè Regional de l'OMS va aprovar-los, seguint l'exemple dels avenços aconseguits en l'eliminació del xarampió en la Regió de les Amèriques. Malgrat que durant el període 1999-2002 es van desenvolupar alguns plans nacionals, es van realitzar tallers subregionals per identificar les cohorts de poblacions susceptibles, i es va estendre l'ús de la vacuna a la Regió com a part del Programa ampliat d'immunització; l'objectiu de l'eliminació per a l'any 2007 era difícil d'assolir. L'any 2003, el Pla estratègic per al xarampió i la rubèola congènita a l'OMS-Europa va incloure les estratègies clau per complir amb els objectius d'eliminació de la transmissió autòctona del xarampió i la prevenció de la rubèola congènita per a l'any 2010.²²⁴

L'any 2004, el Programa nacional d'immunització (NIP) i el Grup tècnic assessor europeu d'experts en immunització de l'OMS (ETAGE) van revisar els objectius de l'esmentat Pla estratègic, i van recomanar la inclusió de la rubèola postnatal en l'estratègia d'eliminació. L'any 2005 es va dur a terme una avaluació d'aquest pla i es va considerar que el xarampió i la rubèola podien ser eliminades de l'OMS-Europa, per la qual cosa el Comitè Regional de l'OMS va instar els estats membres a l'eliminació d'aquestes malalties per a l'any 2010.^{225,226} Per aquest motiu, el Pla

estratègic 2005-2010 de l'OMS-Europa va establir l'objectiu de l'eliminació del xarampió, la rubèola postnatal i la prevenció de la síndrome de rubèola congènita (SRC) (<1 cas per 100.000 nascuts vius) per a l'any 2010. Les estratègies per assolir aquest objectiu es basen en: a) la vacunació amb dues dosis de vacunes que continguin els components xarampió i rubèola dins dels calendaris dels programes d'immunització infantil, b) l'obtenció i el mantenint d'una cobertura vacunal elevada ($\geq 95\%$) en la població general, i c) la focalització dels esforços en les poblacions susceptibles, incloses les dones en edat reproductiva.²¹²

A partir de l'any 2007 es va observar un augment important de casos de xarampió, així com de brots de gran magnitud en diversos estats membres de l'OMS-Europa,²²⁷ per la qual cosa l'objectiu de la Regió no es va assolir. L'any 2010, El Comitè Regional en la 60a sessió va ratificar que els objectius regionals eren assolibles i es va modificar la data d'eliminació per a l'any 2015.²²⁸ Actualment, malgrat els avenços considerables que molts estats membres han aconseguit des de l'any 2010, l'objectiu regional d'eliminació del xarampió i la rubèola per a l'any 2015 s'ha hagut de posposar i encara no s'ha proposat una data concreta. Durant el període 2010-2013, es van observar brots importants de xarampió i rubèola en molts estats membres.^{10,229}

Per aconseguir l'eliminació del xarampió i la rubèola endèmica a la regió, l'OMS-Europa ha establert una cronologia d'activitats a realitzar per part dels 53 estats membres. Cal que tots els estats facin un esforç, ja que l'eliminació del xarampió es considera biològicament viable i cost-efectiva.^{8,10,229}

Per assolir els objectius d'eliminació d'aquestes malalties a l'OMS-Europa, s'han definit quatre estratègies clau:

1. Aconseguir i mantenir una cobertura vacunal molt elevada ($\geq 95\%$) amb dues dosis de vacuna antixarampionosa i almenys una dosi de vacuna antirubeòlica mitjançant serveis de vacunació rutinaris d'alta qualitat.
2. Proporcionar oportunitats de vacunació enfront d'aquestes malalties, incloses les activitats suplementàries d'immunització, a tots els grups de població en risc de contraure el xarampió o la rubèola, i a totes les persones que hi siguin susceptibles.
3. Reforçar els sistemes de vigilància mitjançant la investigació exhaustiva dels casos i la confirmació mitjançant proves de laboratori dels casos esporàdics sospitosos i dels brots epidèmics.

4. Millorar la disponibilitat i l'ús de la informació d'alta qualitat basada en l'evidència per als professionals de la salut i la població sobre els beneficis i riscos associats amb la vacunació enfront del xarampió i la rubèola.

La verificació de l'eliminació del xarampió i la rubèola a l'OMS-Europa requereix:¹⁰

- l'absència de casos de xarampió o rubèola endèmics en tots els estats membres per un període d'almenys 36 mesos des de l'últim cas notificat, per a la interrupció completa de la transmissió endèmica del virus;
- la presència d'un sistema de vigilància epidemiològica exhaustiu i d'alta qualitat que sigui suficientment sensible i específic per detectar, confirmar i classificar tots els casos sospitosos, i
- l'evidència per estudi genotípic de la interrupció de la transmissió endèmica.

Per documentar el progrés a l'eliminació, l'OMS-Europa ha establert un procés de verificació, que segueix estratègies similars a les emprades en l'eradicació de la verola i en l'eliminació de la poliomielitis. L'any 2011, es va crear el Comitè Regional de Verificació (CRV) amb la col·laboració de l'ECDC. A més cada país membre ha de constituir un Comitè Nacional de Verificació (CNV) del procés que ha d'estar supervisat per experts nacionals independents.

El CNV elabora anualment un informe sobre la situació del xarampió i la rubèola en el qual es resumeixen i justifiquen els progressos cap a l'eliminació en el seu territori.

En aquest informe es mostren dades sobre l'epidemiologia del xarampió i la rubèola, sobre l'epidemiologia molecular del virus i es descriuen les cobertures vacunals, a més de la qualitat dels sistemes de vigilància. Un conjunt d'indicadors de vigilància, juntament amb la cobertura vacunal i la incidència de la malaltia, permeten fer una conclusió fiable en relació amb l'assoliment dels objectius. Cal proporcionar l'evidència que les dades són vàlides, completes, representatives i fiables amb les diferents fonts d'informació.

Aquest informe es presenta per a la seva avaluació al CRV, que publica els resultats i les conclusions sobre els progressos assolits per cada estat membre i pel conjunt de la Regió.

Comitè Regional de Verificació de l'Eliminació del Xarampió i la Rubèola (CRV)

EL CRV està constituït per un grup d'experts independents establerts per l'OMS-Europa a l'any 2011. La seva missió és avaluar la documentació aportada pels comitès nacionals de verificació dels estats membres per monitorar l'eliminació del xarampió i la rubèola en cadascun dels estats membres de la Regió. Actualment, hi ha 50 dels 53 estats membres que disposen de CNV.

L'última reunió d'aquesta comissió va ser l'octubre de 2015.²³⁰ Es van avaluar els informes de CNV de l'any 2014. Aquest Comitè va concloure que hi va haver 32 països que van observar que no hi havia transmissió endèmica del xarampió: Andorra, Armènia, l'Azerbaidjan, Bielorússia, Bulgària, Croàcia, Dinamarca, Eslovàquia, Eslovènia, Espanya, Estònia, Finlàndia, Grècia, Hongria, Islàndia, Israel, Letònia, Lituània, Luxemburg, Malta, Montenegro, Noruega, Països Baixos, Portugal, el Regne Unit i Irlanda del Nord, República de Moldàvia, República Checa, Suècia, Tadjikistan, Turkmenistan, Uzbekistan i Xipre.

Respecte a la rubèola, hi va haver 32 països en què la transmissió endèmica s'havia interromput: Andorra, Armènia, l'Azerbaidjan, Bielorússia, Croàcia, Eslovàquia, Eslovènia, Espanya, Estònia, Finlàndia, Grècia, Hongria, Irlanda, Islàndia, Israel, Letònia, Lituània, Luxemburg, Malta, Montenegro, Noruega, Països Baixos, Portugal, el Regne Unit, República Checa, República de Macedònia, República de Moldàvia, Suècia, Tadjikistan, Turkmenistan, Uzbekistan i Xipre.

La situació d'eliminació del xarampió i la rubèola per al període 2012-2014 es mostra a la taula 7.

En referència a la situació d'eliminació del xarampió i la rubèola a l'Estat espanyol per l'any 2014, la conclusió de l'informe del CRV va ser que estava interrompuda la seva transmissió endèmica. El CRV va considerar que en el període 2012-2014 la transmissió del virus del xarampió havia estat interrompuda durant 12 mesos i la del virus de la rubèola durant 24 mesos.

Taula 7. Nombre d'estats membres de la Regió Europea de l'OMS, segons l'estat d'eliminació del xarampió i la rubèola. Període 2012-2014

	Països que han eliminat el xarampió	Països que han eliminat la rubèola
Eliminació	21 (Andorra, Armènia, l'Azerbaidjan, Bielorússia, Bulgària, Eslovàquia, Eslovènia, Estònia, Finlàndia, Hongria, Israel, Letònia, Luxemburg, Malta, Noruega, Països Baixos, Portugal, República Txeca, Suècia, Turkmenistan i Xipre)	20 (Andorra, Armènia, l'Azerbaidjan, Bielorússia, Eslovàquia, Eslovènia, Estònia, Finlàndia, Hongria, Irlanda, Israel, Letònia, Luxemburg, Malta, Noruega, Països Baixos, Portugal, República Txeca, Turkmenistan i Xipre)
Interrupció, 24 mesos	2 (Tadjikistan i República de Moldàvia)	3 (Espanya, Tadjikistan i el Regne Unit)
Interrupció, 12 mesos	9 (Croàcia, Dinamarca, Espanya, Grècia, Islàndia, Lituània, Montenegro, el Regne Unit, Uzbekistan)	9 (Croàcia, Grècia, Islàndia, Lituània, Montenegro, República de Macedònia, República de Moldàvia, Suècia, Uzbekistan)
Endèmia	18 (Alemanya, Àustria, Bèlgica, Bòsnia i Hercegovina, Federació Russa, França, Geòrgia, Irlanda, Itàlia, Kazakhstan, Kirguizistan, Polònia, República de Macedònia, Romania, Sèrbia, Suïssa, Turquia i Ucraïna)	18 (Alemanya, Àustria, Bèlgica, Bòsnia i Hercegovina, Bulgària, Dinamarca, Federació Russa, França, Geòrgia, Itàlia, Kazakhstan, Kirguizistan, Polònia, Romania, Sèrbia, Suïssa, Turquia i Ucraïna)
No iniciada la verificació del procés	3 (Albània, Mònaco, Sant Marino)	3 (Albània, Mònaco, Sant Marino)

Font: Region Europe WHO. *4th Meeting of the European Regional Verification Commission for measles and rubella elimination*. Copenhagen, 2016

1.3.5 Objectius d'eliminació del xarampió, la rubèola i la parotiditis a Catalunya

El Departament de Salut (DS) de la Generalitat de Catalunya, l'any 1988 va posar en marxa per primera vegada el Programa d'eliminació del xarampió a Catalunya,²³¹ però no va ser fins al 1999 que es va establir un pla per a l'eliminació de la malaltia per a l'any 2000,²³² seguint les recomanacions del Pla estratègic de l'OMS-Europa.²²³ L'any 2002 es va incorporar l'eliminació de la rubèola, ja que es tractava de la mateixa vacuna i es requerien estratègies i infraestructures similars.^{233,234} Catalunya complia amb els requisits de cobertures de vacunació elevades i incidència baixa d'aquestes dues malalties, però calia reforçar la vigilància. Per millorar l'exhaustivitat de la vigilància de la SRC es va establir la cerca activa de casos en el registre d'altres hospitalàries (Conjunt Mínim Bàsic de Dades) en els infants menors de 12 mesos que tinguessin algun diagnòstic a l'alta registrat amb el codi CIE9-MC:771.0.

L'any 2006, després d'un període sense transmissió sostinguda dels virus del xarampió i la rubèola en la població autòctona, el DS va considerar la conveniència d'incloure l'eliminació de la parotiditis, atès que es tractava de una malaltia prevenible amb la mateixa vacuna.²³⁵ Actualment, es considera que encara no es pot plantejar la seva eliminació, ja que tot i la disponibilitat de la vacuna, es produeixen brots importants en poblacions vacunades amb dues dosis de vacuna TV. Per tant, s'ha posposat l'objectiu d'eliminació i l'objectiu que es planteja actualment és el del control d'aquesta malaltia a la comunitat.

Actualment, les estratègies establertes són:

- a) Aconseguir i mantenir una cobertura de vacunació amb vacuna TV molt elevada ($\geq 95\%$), tant en la primera dosi com en la segona dosi, per prevenir aquestes malalties mitjançant el programa de vacunació infantil.
- b) Aconseguir la captació de la població en risc de contraure aquestes malalties que no accedeix al sistema sanitari i mantenir l'adherència dels qui ja hi són atesos.
- c) Enfortir els sistemes de vigilància epidemiològica per assegurar la detecció de casos esporàdics i brots epidèmics, amb una vigilància de casos exhaustiva que proporcionï informació adequada tant epidemiològica com microbiològica per

permetre la classificació dels casos (endèmics o importats). La informació microbiològica ha d'incloure la vigilància virològica (estudi de genotips), i

- d) Millorar la disponibilitat de la informació basada en l'evidència per als professionals de la salut i per al públic, respecte als beneficis i als riscos associats amb la immunització per a la prevenció d'aquestes malalties.^{10,232,233,235}

En relació amb aquestes estratègies, les activitats proposades són:

- Informació i formació dels professionals sanitaris. Elaboració de les guies per a l'eliminació d'aquestes malalties, on hi ha els procediments operatius estàndards.
- Informació i educació sanitària a la població.
- Vacunació sistemàtica amb la vacuna TV dels infants de 12 mesos (1a dosi) i dels infants de 3 anys (2a dosi). També cal vacunar les persones nascudes després de l'any 1966 que no acreditin estar immunitzades i a tots els contactes d'un cas confirmat que no acreditin estar immunitats.
- Vigilància i mesures de control. Realització de l'enquesta epidemiològica en totes les notificacions d'aquestes malalties. Cerca epidemiològica de tots els brots per identificar-ne l'origen. Recollida de mostres clíniques de tots els casos sospitosos, i de com a mínim un dels casos pertanyents a cada brot notificat dins del període. Vigilància activa en els centres sanitaris de l'existència de casos sospitosos que no hagin estat notificats.

Finalment, per monitorar el procés de l'eliminació d'aquestes malalties es plantegen cinc línies d'intervenció:¹⁰

1. L'anàlisi epidemiològica exhaustiva del xarampió, la rubèola i la SRC

1.1 La investigació epidemiològica dels casos declarats que ha d'incloure:

- la classificació final dels casos (confirmat pel laboratori, confirmat per vincle epidemiològic, sospitós; endèmic, importat, relacionat amb un cas importat, no cas);
- l'edat i l'estat vacunat dels casos confirmats i dels casos sospitosos;
- la distribució dels casos segons les variables de persona, temps i lloc (cal identificar si els casos confirmats es produeixen separatament, sense associació temporal entre ells);

- el patró cíclic o estacional (per determinar la pèrdua de les característiques de la transmissió endèmica);
- les característiques demogràfiques i el context social, amb especial èmfasi en els casos de poblacions o grups amb cobertura vacunal baixa; i
- el nombre i la ubicació dels casos.

1.2 L'anàlisi de tendències, que ha de determinar:

- la incidència del xarampió, la rubèola i la parotiditis;
- el nombre i la ubicació dels casos sospitosos sense classificació final;
- els casos especials (per exemple: falsos positius, falsos negatius, casos indeterminats, casos relacionats amb la vacunació, dones embarassades exposades a la rubèola, etc.), i
- els genotips dels virus circulants.

1.3 L'anàlisi dels casos importats i de les investigacions dels brots epidèmics i cadenes de transmissió, que ha d'especificar:

- la mida, la ubicació i la durada dels brots;
- els procediments utilitzats per a la investigació, el seguiment i la confirmació dels brots;
- la font d'infecció (cas índex) i les cadenes de transmissió de cada brot;
- l'estudi de contactes (familiars i no familiars);
- els casos addicionals en els centres sanitaris o en comunitats (a través de la recerca activa de casos);
- els factors de risc i els grups principalment afectats;
- el patró de transmissió;
- l'efectivitat de la vacuna;
- les mesures de control adoptades per limitar el brot;
- la detecció o l'aïllament del virus;
- la classificació final de tots els casos; i el seguiment de les dones embarassades exposades a la rubèola (i dels seus fills).

2. L'epidemiologia molecular dels virus del xarampió, la rubèola i la parotiditis

La confirmació per laboratori dels casos sospitosos i les dades d'epidemiologia molecular són components essencials de la vigilància basada en el laboratori, especialment en un entorn d'eliminació. La caracterització genètica permet

documentar els patrons de transmissió de les soques de xarampió, rubèola i parotiditis que han circulat en un territori. Aquesta informació s'utilitza per identificar els virus endèmics i les fonts d'infecció potencials dels virus importats.

3. La qualitat de la vigilància epidemiològica d'aquestes malalties

És necessari que el sistema de vigilància proporcioni la informació adequada i suficient d'acord amb uns indicadors establerts: puntualitat de la notificació, exhaustivitat de la notificació, proporció de casos amb proves de laboratori, proporció de casos descartats, representativitat dels casos notificats descartats, identificació de la font d'infecció i puntualitat de la investigació.

4. La immunitat de la població contra el xarampió, la rubèola i la parotiditis

És necessari assolir un nivell suficient d'immunitat a la població per interrompre la transmissió endèmica i evitar el restabliment de la transmissió, en la situació d'introducció d'un cas importat. Cal assolir una cobertura vacunal $\geq 95\%$, tant en la primera com en la segona dosi, i mantenir-la en el temps a tots els nivells: barris, districtes, municipis i a Catalunya considerada globalment. La informació necessària és la cobertura vacunal de la vacuna TV en els infants d'1-2 anys i en els infants de 3-6 anys.

La cobertura vacunal i la incidència d'aquestes malalties són indicadors indirectes de la immunitat de la població, i permeten monitorar el progrés cap a l'eliminació.

5. La sostenibilitat del programa d'immunització

És essencial disposar d'informació actualitzada sobre la cobertura de la vacunació triple vírica, segons estrats de la població, i que aquesta informació estigui integrada tant al sector públic com al privat.

2. Hipòtesi

2. Hipòtesi

Catalunya ha establert les estratègies d'eliminació de la transmissió endèmica del xarampió i la rubèola, seguint les recomanacions de la Regió Europea de l'OMS, així com la del control de la parotiditis. Aquestes estratègies impliquen mantenir uns nivells elevats de cobertura vacunal amb dues dosis de vacuna triple vírica, una vigilància epidemiològica molt estricta i un control agressiu dels brots epidèmics d'aquestes malalties.

El monitoratge del procés de l'eliminació del xarampió i la rubèola requereix un sistema de vigilància epidemiològica amb dades de gran qualitat (vàlidesa) i que sigui suficientment sensible i específic per detectar, confirmar i classificar tots els casos sospitosos. A més, cal que la informació estigui disponible en el moment en què es requereixi.

Per investigar els progressos o els desafiaments en relació amb els objectius d'eliminació, cal realitzar estudis específics que permetin conèixer l'efectivitat de les mesures adoptades amb especial referència a la vacunació, la identificació de grups susceptibles, la documentació de les cadenes de transmissió i la seva relació amb les fonts d'infecció, així com la interrupció de la transmissió endèmica.

La investigació sobre la utilitat dels diferents elements que intervenen en els procediments emprats en la vigilància (definició de cas, cobertura poblacional, oportunitat de la intervenció i fonts dels registres, entre d'altres) ha de facilitar la presa de decisions i l'avaluació de la qualitat del sistema de vigilància.

3. Objectius

3. Objectius

3.1 Objectiu general

- Investigar l'evolució del xarampió, la rubèola i la parotiditis a Catalunya en relació amb els programes d'eliminació d'aquestes malalties durant el període 2006-2011.

3.2 Objectius específics

- Estudiar l'efectivitat de la vacuna TV com a mesura de profilaxi preexposició per prevenir el xarampió en situació de brot epidèmic.
- Avaluar l'efectivitat de la vacuna TV com a mesura de profilaxi postexposició per a la prevenció del xarampió en persones que hi siguin susceptibles i que han estat exposades a un cas.
- Comparar l'epidemiologia del xarampió a Catalunya en dos períodes amb calendaris vacunals diferents.
- Conèixer la sensibilitat i el valor predictiu positiu de les diferents fonts de detecció de possibles casos de rubèola.
- Investigar l'etiologia dels casos sospitosos de parotiditis en el context d'un programa de vigilància reforçada de la malaltia.
- Estudiar la diversitat genètica dels virus implicats en els casos de parotiditis confirmats pel laboratori en la població resident a Catalunya, i descriure l'antecedent vacunal d'aquests casos.

4. Resultats

4.1 Article 1

Títol: MMR vaccine effectiveness in an outbreak that involved day-care primary schools

Autors: Irene Barrabeig, Ariadna Rovira, Pilar Muñoz, Joan Batalla, Cristina Rius, Josep Anton Sánchez, Àngela Domínguez

Publicació: Vaccine. 2011;29(45):8024-31

Factor d'impacte: 3,766

Quartil: Q1



MMR vaccine effectiveness in an outbreak that involved day-care and primary schools

Irene Barrabeig^{a,*}, Ariadna Rovira^a, Pilar Muñoz^{b,c}, Joan Batalla^{d,b}, Cristina Rius^e, Josep Anton Sánchez^c, Àngela Domínguez^{f,b}

^a Epidemiological Surveillance Unit of Barcelona-Zona Sud, Department of Health, Generalitat of Catalonia, Barcelona, Spain

^b CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Spain

^c Dept. of Statistics and Operations Research, University Politècnica de Catalunya (UPC), Barcelona, Spain

^d Vaccine Service, Department of Health, Generalitat of Catalonia, Barcelona, Spain

^e Epidemiology Service of Public Health Agency of Barcelona, Barcelona, Spain

^f Department of Public Health, School of Medicine, University of Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 22 April 2011

Received in revised form 9 August 2011

Accepted 10 August 2011

Available online 3 September 2011

Keywords:

Measles

Vaccination

Vaccine effectiveness

Effective reproduction number

ABSTRACT

Objective: In 2006, a large measles outbreak occurred in Catalonia (Spain), where the immunization schedule included two doses of MMR vaccine at 15 months and 4 years. The aim of this study was to investigate the vaccine effectiveness (VE) of MMR in children attending day-care and pre-school centres and to estimate the number of cases that would have been avoided by administering the first dose of MMR at 12 months.

Methods: A retrospective cohort study was carried out between October 2006 and January 2007 in day-care and pre-school centres with confirmed measles cases. VE was calculated in children aged ≥ 15 months without previous measles infection. Cases avoided by advancing the first dose of MMR to 12 months were estimated by calculating the basic and effective reproduction number in centres where transmission outside the class was observed.

Results: Fifteen centres and 1394 children were included. There were 77 confirmed cases (attack rate = 5.5%). Vaccination coverage of the 1121 children aged ≥ 15 months was 91.6% and VE was 96% (95%CI 89–98%).

There were 33 (41%) cases in the 81 children aged 12–14 months. Advancing the first dose to 12 months would have prevented 74 cases (91.5%) and lowered the attack rate from 41% to 8.6%.

Conclusions: Over 90% of cases in children aged 12–14 months would have been avoided by MMR administration at 12 rather than 15 months. We strongly recommend advancing the first dose of MMR to 12 months in order to reduce the risk of measles outbreaks.

© 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Measles, a disease caused by a *Morbillivirus* of the paramyxovirus family, is one of the most contagious human infectious diseases, with a basic reproduction number (R_0) of 15–18 [1,2]. The worldwide disease burden is high, with the case fatality rate estimated at approximately one death per 1000 cases [3–5]. In 2009, there were 222,408 cases worldwide [6].

Abbreviations: R_0 , basic reproduction number; MMR, measles mumps and rubella vaccine; VE, direct effectiveness of vaccination; RR, relative risks; AR_v , attack rate in vaccinated children; AR_u , attack rate in unvaccinated children; CI, confidence interval; R , effective reproduction number; EUVAC, European surveillance network for vaccine-preventable diseases.

* Corresponding author. Tel.: +34 93 551 5798; fax: +34 93 332 7607.

E-mail address: ibarrabeig@catsalut.cat (I. Barrabeig).

Given the availability of a highly-effective vaccine, highly-specific and sensitive diagnostic tests and the lack of animal reservoirs, some regions have adopted elimination targets. In the Americas, the 1994 Pan American Sanitary Conference established the goal of eliminating measles from the Americas, and the number of cases of measles was reduced by 99% in 1996 in comparison to 1990 levels [7]. Currently, measles is no longer endemic in the Americas and most countries have interrupted transmission of the virus [8].

The European Region of the World Health Organization set a goal of eliminating indigenous measles in the Region by 2010, but due to the increase of cases and outbreaks in the central and western parts of the Region, this goal has been postponed to 2015 [9]. Finland, where the coverage with two doses of vaccine was 95%, eliminated measles in 1993 [10]. However, as vaccination coverage with two doses is still suboptimal in some countries and population groups, the virus still circulates widely in Europe [11].

During the period 2005–2008, 120 outbreaks were reported in Europe, of which 17 reported more than 250 cases, with 25 deaths occurring [12].

In Catalonia, a region in north-eastern Spain with over seven million inhabitants, there was an outbreak of measles involving 381 cases between August 2006 and July 2007 due to a case imported from Bosnia [13]. The previous epidemic wave occurred in 1995, when 1860 cases were reported [14]. After this, cases appeared intermittently and irregularly, and between 2000 and 2005 there were only 25 cases reported (0.06/100,000 persons-year), due to high vaccination coverages. In 2006–2007, the incidence rate was 3.1/100,000 persons-year. The outbreak occurred mainly in the Barcelona-South Health Region, with a rate of 9.2/100,000 persons-year, and the majority of cases occurred in children aged less than 15 months. Seventy-nine percent of the cases occurred between October 2006 and January 2007.

The measles vaccine was introduced in 1978 in the publicly-funded vaccination schedule of Catalonia, for children at the age of 12 months. In 1980, the measles vaccine was replaced by a single dose of the combined measles, mumps and rubella vaccine (MMR) at 12 months. In 1987, the age of MMR administration was changed from 12 to 15 months, and in 1988 a second dose of MMR at 11 years was added. To ensure that the proportion of vaccinated children aged less than 10 years reached 95% and to achieve the elimination of measles by 2000, from the last quarter of 1998, the second dose of MMR was advanced to 4 years [15]. Therefore, at the time of the outbreak studied here, routine vaccination consisted of two doses of MMR at 15 months and 4 years, using the Schwarz (Priorix®) and Enders (MSD®) strains.

At the end of January 2007, to control the outbreak, in addition to post-exposure prophylaxis measures in the home and educational centres where cases appeared, a mass vaccination campaign was carried out consisting of the administration of one dose of MMR in children aged 9 to 12 months, with a second dose at 15 months.

The objective of this study was to evaluate the direct, indirect and total effectiveness of the measles component of the MMR vaccine in the context of a measles outbreak that affected mainly children attending day-care and pre-school centres and to estimate the number of cases that would have been avoided if the

first dose of MMR vaccine had been administered at 12 rather than 15 months.

2. Materials and methods

2.1. Study population

We carried out a retrospective cohort study in educational centres in the Barcelona-South Health Region (population 2,853,658) attended by a confirmed case of measles during his infectiousness period with rash onset between 1st October 2006 and 15th January 2007. The temporal distribution of all cases of the outbreak is shown in Fig. 1. The study cut-off was established as 15 January 2007, in order to avoid possible bias due to the mass vaccination campaign. Centres where MMR administration within 72 h after exposure, which could have prevented cases of measles, were excluded [16]. The steps of this process are shown in Fig. 2.

A confirmed case of measles was defined as a laboratory-confirmed case (positive serology for measles immunoglobulin M antibody by enzyme-linked immunosorbent assay testing or positive polymerase chain reaction for measles virus in urine sample) or a case that met the WHO clinical case definition and was epidemiologically linked to a laboratory-confirmed case [17].

Children were considered as vaccinated against measles if they had received the MMR vaccine on or after the minimum recommended age for vaccination and at least 14 days prior to the onset of disease in the index case for each educational centre.

Susceptible children were defined as non-vaccinated children without measles infection before the outbreak.

Cases were investigated by public health staff. Active surveillance of children attending educational centres was carried out to detect secondary cases. Public health care centres provided written immunization records to regional public health staff, to determine previous vaccination or history of disease.

All children and educational staff who could not provide evidence of immunity were either vaccinated with the MMR vaccine or excluded and isolated at home until 21 days after the appearance of rash in the last reported case.

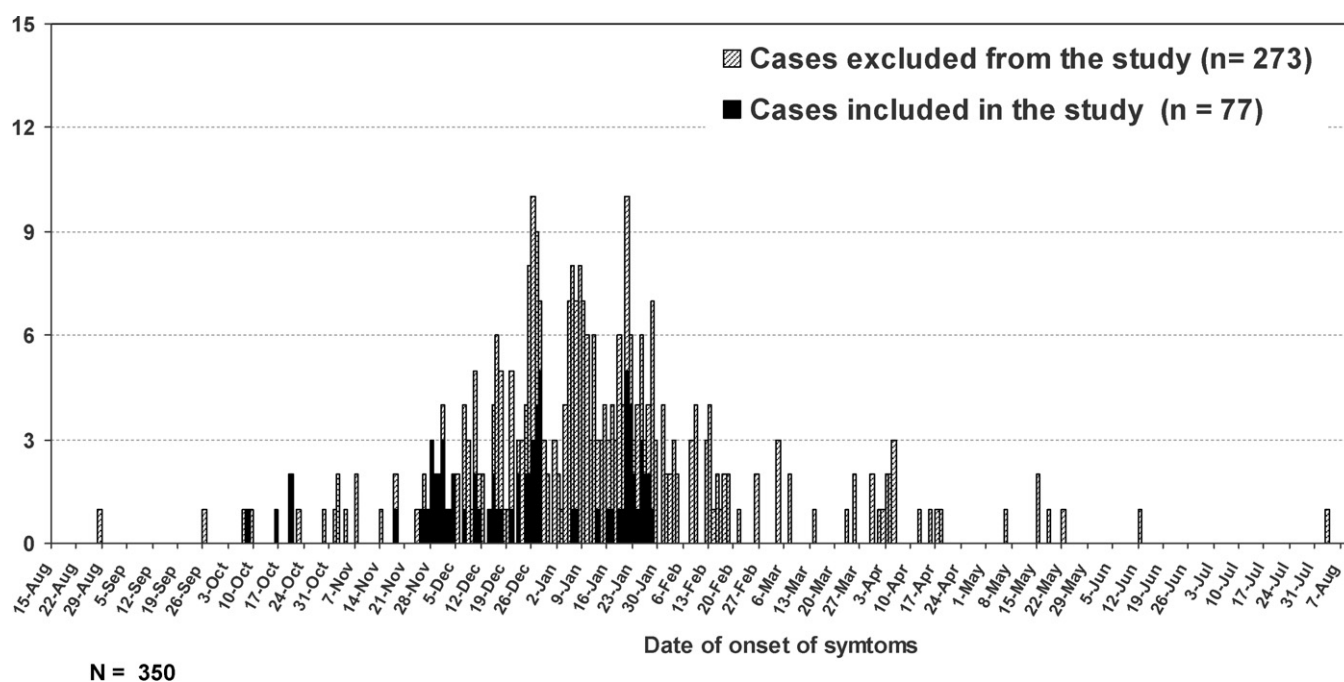


Fig. 1. Distribution of patients with measles according to date of onset of symptoms in Barcelona-South Health Region (August 2006 to July 2007).

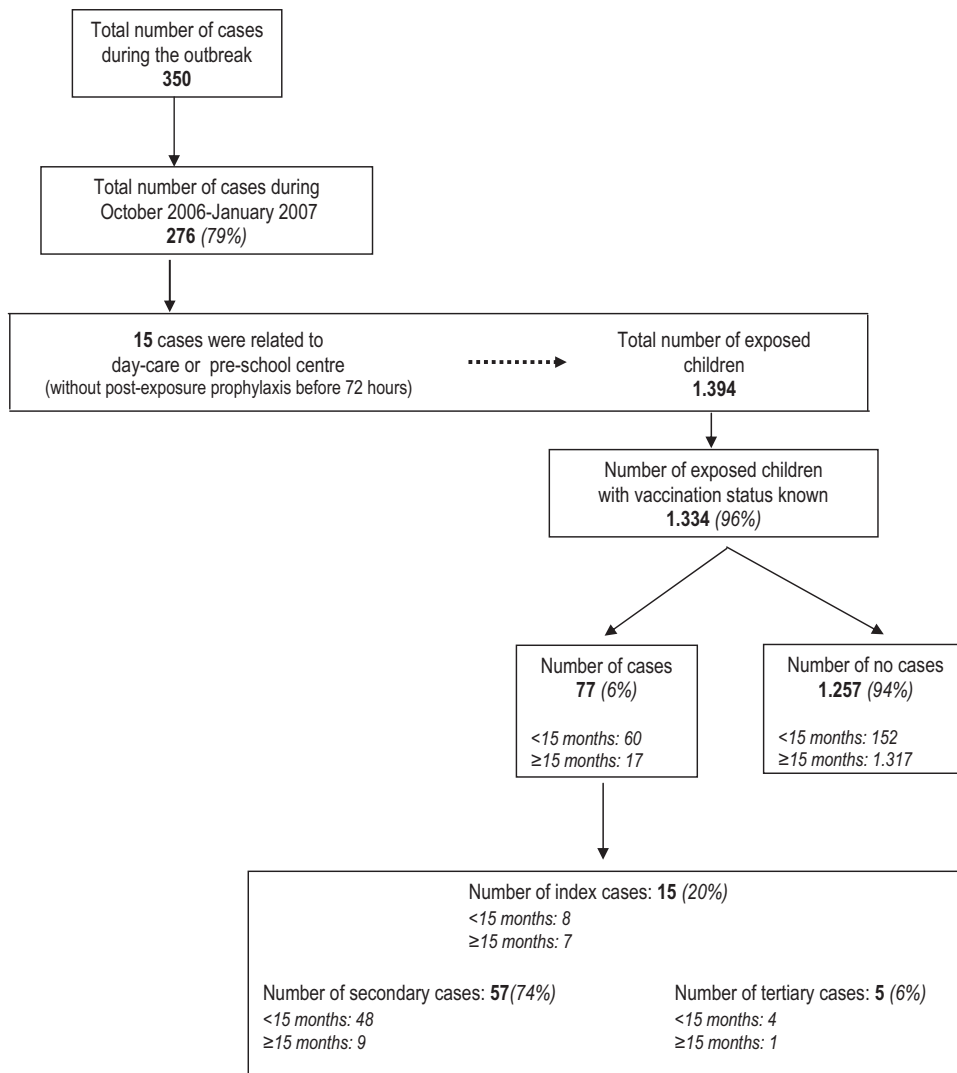


Fig. 2. Flow chart of measles cases according to day-care and pre-school centre. Barcelona-South Health Region, August 2006 to July 2007.

2.2. Vaccine effectiveness

To study direct vaccination effectiveness (VE), we excluded (a) children aged <15 months, (b) children with measles infection prior to the outbreak, and (c) children with unknown vaccination status.

Children vaccinated during the study period were classified according to the vaccination status before the outbreak.

According to the methodology described by Orenstein et al. [18], we estimated VE using the formula: $VE = (1 - RR) \times 100$, where RR is the rate ratio between the attack rate in vaccinated children (AR_v) and the attack rate in unvaccinated children (AR_u). The 95% confidence intervals (CI) were calculated using a Taylor series.

We also assessed the impact on effectiveness [19–21] using differences in vaccination rates in the following age groups according to the distribution of children in different classrooms: <6 months, 6–11 months, 12–23 months, 24–35 months and ≥ 36 months. Indirect effectiveness or herd immunity was estimated by comparing the risk in non-vaccinated children from an immunized population and an identical but fully unimmunized population. The formula $1 - AR_u/\beta$ was used, where β is the baseline rate of disease that would occur in a different comparable population without immunization. In the case of measles, β is 1, since the disease would affect all susceptible children.

Total effectiveness (direct and indirect effect) was estimated by comparing the risk in vaccinated children from an immunized population versus an identical but fully unimmunized population, using the formula $1 - AR_v/\beta$.

2.3. Basic reproduction number (R_0)

R_0 is the average number of secondary cases due to a single case introduced into a totally susceptible population [22]. To estimate R_0 we used Becker's deterministic model, using Eqs. (1) and (2) which include three parameters: the final number of cases (C), the number of susceptible children before the epidemic (S), and the total number of children attending the selected educational centres (N) [23].

$$\hat{R}_0 = \frac{N-1}{C} \sum_{i=S-C+1}^S \frac{1}{i}, \quad (1)$$

with standard error

$$SE(\hat{R}_0) = \frac{N-1}{C} \left(\sum_{i=S-C+1}^S \frac{1}{i^2} + \frac{C\hat{R}_0^2}{(N-1)^2} \right)^{1/2} \quad (2)$$

2.4. Effective reproduction number (R)

R is the average number of secondary infections per primary case in a population containing both immune and susceptible people. In a homogeneously-mixed vaccinated population we used the following equation:

$$[R = R_0 - (P \times R_0)] \tag{3}$$

where R_0 is the basic reproduction number, P the proportion of people vaccinated in the population and $(P \times R_0)$ the number of people protected [22,24].

In centres where the index cases only attended one day during the infectiousness period, there were only secondary cases in the same classroom. However, when they attended for more than one day, there were secondary cases in other classrooms. The estimates of R_0 and R were made for the centres where there were cases in other classrooms (Table 1: centres D–G, I, J, L and O).

2.5. Cases avoided by advancing the first dose of MMR to 12 months

The number of cases avoided was estimated using by calculating the basic reproduction number and the effective reproduction number, using Eq. (3).

2.6. Statistical analysis

The unit of analysis for this study was the individual child. A generalized linear mixed model was used to estimate the relationships between the previous vaccination status and the covariates age groups and gender. The following explanatory variables were considered as categorical: *vaccination status* (1 (reference value) = child unvaccinated, 2 = child had received one dose of measles-containing vaccine and 3 = child had received two doses); *age groups* (1 (reference value) = 15 months–<4 years and 2 = ≥ 4 years); *gender* (1 (reference value) = male and 2 = female) and *educational centres* (each day-care or pre-school centre was assigned a category from 1 to 15).

Age groups and gender were the fixed effects and educational centres the random effects. These models can detect hypothetical clusters imposed by the variable educational centre.

Parameters were estimated using the library lme4 implemented on the R open source package [25].

Analyses were performed using the SPSS v18.0 for Windows and Epidat statistical packages.

3. Results

3.1. Characteristics of the study population

During the study period, we investigated 15 centres (12 day-care [0–3 years] and 3 pre-school [3–6 years] centres) with a total of 1394 children, of whom 51% (706) were male and with a median age of 27.3 months (range: 3.5–70.3). The characteristics of the centres investigated are shown in Table 1.

The vaccination status was determined in 1334 children (96%). The proportion of vaccinated children was 73.8% (range; 45.7–100%). Vaccination coverage was 91.6% in children aged ≥ 15 months (1121), 89.8% (774/862) in children aged 15 months–<4 years and 97.7% (253/259) in children aged ≥ 4 years. There was a positive association between vaccination status and age groups ($p < 0.001$) but no association between vaccination status and gender ($p = 0.91$). There was no cluster effect imposed by the variable educational centre (variance = 0) (see Table 2).

No children with a history of measles were identified.

Table 1 Study children characteristics by day-care centres and primary schools. Barcelona-South Health Region, October 2006 to 15th January 2007.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	Total	
No of children attending	126	135	70	122	84	95	48	55	66	40	88	310	39	68	48	1394	
Gender																	
Male	65	66	38	70	45	48	26	26	34	21	45	149	19	30	24	706	
Female	61	69	32	52	39	47	22	29	32	19	43	161	20	38	24	688	
Age (median (min, max) in months)	21.6 (3.5–32.5)	49.2 (34.0–68.3)	51.5 (33.0–67.1)	21.9 (3.6–34.1)	25.2 (11.2–34.2)	25.5 (8.1–35.0)	16.6 (5.3–22.8)	25.1 (6.0–34.5)	28.8 (9.5–70.1)	23.3 (7.1–33.9)	37.9 (7.2–70.3)	27.3 (3.9–69.3)	22.1 (4.9–35.2)	57.3 (36.6–69.6)	18.3 (4.0–25.7)		27.3 (3.5–70.3)
Period of infectiousness (in days)	1	1	2	7	6	2	3	1	3	3	1	2	1	1	2		
Vaccination status																	
0 dose	39	8	5	55	22	25	19	10	9	9	13	58	12	0	18	302	
1 dose	83	71	35	61	62	67	16	44	37	14	51	212	27	27	28	835	
2 doses	4	50	30	0	0	0	0	1	16	1	21	37	0	41	0	197	
Missing information	4	6	0	6	0	3	13	0	4	16	3	3	0	0	2	60	
Percentage of vaccinated	68.0%	93.8%	92.9%	52.6%	73.8%	72.8%	45.7%	81.8%	85.5%	62.5%	84.7%	81.1%	69.2%	100.0%	60.9%	77.4%	
<6 months	0.0%	-	-	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	-	-	-	0.0%	0.0%	-	0.0%	0.0%	
6–11 months	0.0%	-	-	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	20.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	-	9.0%	1.7%	
12–23 months	69.0%	-	-	51.8%	60.6%	59.4%	57.2%	81.3%	70.6%	60.0%	75.0%	75.0%	69.2%	-	75.0%	66.8%	
24–35 months	97.7%	100.0%	83.3%	78.1%	89.4%	90.7%	-	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	-	100.0%	95.1%	
>36 months	-	93.4%	93.7%	-	-	-	-	-	100.0%	-	97.6%	95.7%	-	-	-	95.9%	
Confirmed cases (n)	2	1	1	22	8	4	11	1	2	7	2	8	1	1	6	77	
Attack rate (%)	1.6%	0.7%	1.4%	18.0%	9.5%	4.2%	22.9%	1.8%	3.0%	17.5%	2.3%	2.6%	2.6%	1.5%	12.5%	5.5%	
Secondary cases	1	0	0	16*	7	3	10	0	1	6	1	7	0	0	5	57	
Eligible for VE analysis in >15 months, n/cases	90/0	129/1	70/1	83/1	75/2	76/4	18/1	46/0	55/0	17/2	77/1	261/0	27/0	68/1	29/3	1121/17	

* 5 tertiary cases are included.

Table 2
Generalized linear mixed model for estimating the relationships between the vaccination status and the covariates age group and gender using educational centres as cluster variable.

Formula: Previous Vaccination status ~ Age + Gender + (1 Educational centre)				
Random effects				
Groups	Name	Variance	Std. dev.	
Educational centre	(Intercept)	0	0	
Number of obs: 1121, groups: Educational centre, 15				
Fixed effects				
	Estimate	std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	0.64039	0.03138	20.407	<2e-16***
Age2	0.35987	0.04511	7.977	1.49e-15***
Gender2	0.00470	0.04140	0.114	0.91

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1.

Regarding the distribution of children's age groups according to school classroom, the proportion of vaccinees was: <6 months 0% (0/16), 6–11 months 1.7% (2/116), 12–23 months 66.8% (272/407), 24–35 months 95.1% (384/404), 36–47 months 92.4% (121/131) and ≥4 years 97.3% (253/260) ($p \leq 0.001$). Seventy-seven percent of children aged ≥4 years had received two doses.

Seventy-seven confirmed cases were detected (62 laboratory-confirmed and 15 due to epidemiological link), of which 54% (42) were male. Fifteen were index cases, 57 secondary cases and 5 tertiary cases. The median school attendance of cases during the infectiousness period was <1 day (range: 0–7 days) for all cases, 1 day (range: 1–7 days) for index cases and <1 day (range: 0–2 days) for secondary cases.

In 72 (93.5%) cases there was no history of vaccination or previous measles disease before the outbreak, while the remaining 5 cases had received one dose of MMR.

The global attack rate was 5.5% (77 cases in 1394 children) range, 0.7–22.9%. The attack rate in non-vaccinated children was much higher than in vaccinated children (24.0% versus 0.5%, $p < 0.001$). There were no cases in children vaccinated with two doses. The attack rate according to age group was 6.3% (1/16) in the <6 months age group; 22.4% (26/116) in the 6–11 months age group; 9.7% (42/433) in the 12–23 months age group; 1.1% (5/432) in the 24–35 months age group, and 0.7% (3/397) in the ≥36 months age group.

3.2. Vaccine effectiveness

3.2.1. Direct vaccination effectiveness

In the ≥15 months age group, 1121 children were eligible for the VE analysis, of whom 1027 were vaccinated (830 had received one and 197 two doses). The AR_u was 12.8% (12 cases in 94 non-vaccinated children) and the AR_v was 0.5% (5 cases in 1027 vaccinated children). The difference between AR_u and AR_v was statistically significant ($p < 0.001$). The VE for any dose of vaccine was

96.2% (95% CI: 89.4–98.6%), and was similar in children vaccinated with one dose, 95.3% (95% CI: 86.9–98.3%).

With respect to age groups, the VE was 89.4% (58.9–97.3%) in vaccinated children aged 15 to 23 months, 98.7% (88.9–99.8%) in those aged 24 to 35 months and 97.7% (76.1–99.8%) in those aged ≥36 months (Table 3).

3.2.2. Indirect vaccination effectiveness

Vaccination conferred herd immunity in unvaccinated children aged: 12–23 months 71.1% (95% CI: 63.5–78.8%), 24–35 months 80% (56.3–94.3%) and ≥36 months 88.2% (63.6–98.5%).

3.2.3. Total vaccination effectiveness

Total VE was 98.9% (96.8–99.8%) in vaccinated children aged 12–23 months and 99.7% (98.6–99.9%) in both the 24–35 months and ≥36 months age groups.

3.3. Basic reproduction number (R_0) and effective reproduction number (R)

Estimated R_0 , using Eqs. (1) and (2), was 4.23 (95% CI: 2.79–5.66) for the eight centres where virus transmission was observed beyond the classroom of the index case.

The effective reproduction number (R) obtained from the initial proportion of susceptible children (30%) was 1.29 (95% CI: 0.85–1.72) at the beginning of the study and 0.75 (95% CI: 0.50–0.90) at the end of the study.

3.4. Cases avoided by advancing the first dose of MMR to 12 months

Of the 81 children aged 12 to 14 months studied, 33 were infected (attack rate 41%).

Table 3
MMR vaccination status, attack rate and direct vaccine effectiveness (VE) of children aged ≥15 months with known vaccination status, Barcelona-South Health Region, October 2006 to 15th January 2007.

	n	Cases	Attack rate, %	RR (95% CI)	VE, % (95% CI)	p
Vaccination status						
≥15 months	1121	17	1.5			
Non-vaccinated	94	12	12.8	1.0 (reference)	–	
Vaccinated	1027	5	0.5	0.04 (0.01–0.11)	96.2 (89.4–98.6)	<0.001
2-Doses	197	0	0	–	100.0	
1-Dose	830	5	0.6	0.05 (0.02–0.13)	95.3 (86.9–98.3)	<0.001
15–23 months	326	9	2.8			
Non-vaccinated	57	6	10.5	1.0 (reference)	–	
Vaccinated	269	3	1.1	0.105 (0.03–0.41)	89.4 (58.9–97.3)	<0.001
24–35 months	404	5	1.2			
Non-vaccinated	20	4	20.0	1.0 (reference)	–	
Vaccinated	384	1	0.3	0.01 (0.003–0.1)	98.7 (88.9–99.8)	<0.001
≥36 months	391	3	0.8			
Non-vaccinated	17	2	11.8	1.0 (reference)	–	
Vaccinated	374	1	0.3	0.02 (0.002–0.2)	97.7 (76.1–99.8)	<0.001

If these children had received the MMR vaccine at 12 months and assuming the same vaccination coverage in the study (91.6%) with an R_0 of 4.23, the number of children protected would have been 3.87 (91.5% of 4.23); using equation 3 $[4.23 - (0.916 * 4.23)]$ the value of R obtained would be 0.36, and therefore 8.5% of children would have developed measles (7 cases) and 74 cases would have been avoided.

4. Discussion

This outbreak illustrates the current epidemiology of measles in Spain where, thanks to high MMR vaccine coverage, there is no endemic measles transmission, but there is a risk of outbreaks due to imported cases, as shown by the outbreak referred here, which was due to an imported case that generated small clusters of short duration in unvaccinated people. The difficulty in implementing adequate infection control measures in less than 72 h outside the family environment may have contributed to the appearance of these clusters [16].

The size of an outbreak depends on both the proportion of susceptible individuals in the population and on chance events in the transmission process. Therefore, countries and regions with measles elimination strategies should monitor mean outbreak sizes as an indicator of the elimination status [17,26].

In our study, the highest attack rate was in children aged 6–11 months (22.4%), followed by those aged 12–23 months (9.7%). Given the vaccination schedule when the outbreak occurred and the distribution of children in educational centres, it may be suggested that children aged 6–11 months had no immunity because they had not previously been infected (no circulation of the virus), were not vaccinated because of the vaccination schedule and had no maternal immunity. The percentage of susceptible children in this age group was 98.3% and, for the reasons mentioned above, we consider that herd immunity in the context of educational centres was virtually non-existent.

In the 12–23 months age group, vaccinated and non-vaccinated children shared classrooms. In vaccinated children, the VE was 89%, but herd immunity could only prevent 71% of the expected cases in unvaccinated children and was totally inadequate in preventing the spread of the outbreak.

In the 24–35 months and ≥ 36 months age group, only 5% of children were susceptible to measles, because 70.7% had received one dose of MMR and 24.7% two doses. There was lower transmission of measles in the classroom (global attack rate of 0.9%), due to the high VE in vaccinated children and a herd immunity of nearly 90%.

The fact that 93.5% of cases were children non-vaccinated due to age meant that most of their school contacts were also non-vaccinated children. Therefore, the two main control measures consisted of advancing the first dose of MMR in susceptible exposed children aged 9 to 12 months and the isolation of symptomatic children. With respect to post-exposure vaccination, vaccination within 72 h after exposure was not possible in any centre, but susceptible children were vaccinated to avoid tertiary and quaternary cases. This intervention could only be carried out from mid-January onwards, after a public information campaign on measles prevention. Therefore, the previous control measure that allowed the spread of the outbreak to be controlled was principally active surveillance of exposed people in order to isolate cases (a child with fever should not attend the centre). This measure reduced the median period of transmissibility from 1 day (1–7) to less than 1 day (0–2), allowing the transmission chain to be broken.

These community-based interventions require immediate and effective action by field epidemiology surveillance units and therefore robust and sensitive surveillance systems, coordinated with medical services, are essential.

The control measures mentioned above affect the transmission of the virus. In our study, the estimated R_0 was 4.3 (95% CI 2.8–5.7), lower than that found by other reports in vaccinated populations, although these studies did not state whether cases were isolated. The isolation of cases may explain the reduced transmission observed in our study [27,28]. It is accepted that, to eliminate measles, the value of R_0 should be below unity. The reduction in the infectious period achieved by isolating cases limited the spread of the outbreak in schools, reducing the effective reproduction number to <0.7 (95% CI 0.5–0.9), the level recommended by the WHO.

In our study, the VE with one dose of MMR in children aged ≥ 15 months was 95% (87–98%) and 100% in children vaccinated with two doses. These data are consistent with studies of previous outbreaks [29–31] and confirm that vaccination with two doses of MMR is highly-effective in preventing measles [32–34].

When this outbreak began in Catalonia, the administration of MMR at 15 months was recommended, based on studies of immunogenicity and protective efficacy carried out in the 1970s and 1980s that showed that the risk of contracting measles in children vaccinated at 12 months was 1.5–5 times higher than in those vaccinated after this age [35–37].

Recent studies show that, in populations with high vaccine coverages, the probability of natural boosting is reduced, causing an earlier loss of passive acquired immunity due to an earlier decrease in maternal antibodies transferred after 6 months of age in children both of vaccinated women and of women with naturally-acquired immunity. This leads to an increasing gap in susceptibility between the loss of maternal antibodies and administration of the first MMR dose [38–40]. On-time delivery of the first dose remains the highest priority for elimination programmes, and should be administered as soon as possible after the loss of protection by maternal antibodies. The current WHO recommendation in countries with low rates of measles transmission is that the first dose may be administered at 12 months [41].

Analysis of the outbreak led health authorities to recommend the systematic advancement of the MMR vaccination from 15 to 12 months from 2008 onwards [42]. Assuming the same coverage of children vaccinated (91.6%), if vaccination at 12 months had been carried out, the effective reproduction number would have been 0.4, meaning that 8.5% of children would have been infected. This means that, in the 81 children aged 12–14 months, there would have been 7 cases instead of 33, and therefore 32% (26/81) of cases would have been prevented and the attack rate in this age group would have been 8.6% instead of 41%.

The evolution of measles in our region after the outbreak studied confirms this approach. In December 2010, a new outbreak of measles due to an imported case was detected in our region. Between December 2010 and July 2011, 92 confirmed cases have been detected with a median age of 26 years (range 2 months–46 years) [43]. Eighty-four percent were non-vaccinated people, 25% of them were <12 months and 62% ≥ 15 years. No transmission in educational centres has been observed in children over 12 months. In the period December 2006 to February 2007, when the MMR was administered at 15 months, there were 52 confirmed cases in children 12–15 months. The huge difference between the two outbreaks (52 cases when the vaccine was administered at 15 months and only 1 when administered at 12 months) is probably due to the increase in the proportion of children vaccinated in this age range.

At present, only 34.4% of countries included in the EUVAC network include routine administration of the first dose of MMR at 12 or 13 months, while 37.5% administer it at different ages from 14 months onwards, including some at 18 months, while 28.1% have a recommended interval between a lower limit of 11–13 months and an upper limit of 14–24 months [44]. Thus, there may be children vaccinated after 13 months of age in accordance with national

vaccination schedules. This is the situation in Spain, where the national vaccination schedule establishes an interval for the first dose of between 12 and 15 months: however, only 3 of the 19 Spanish regions vaccinate at 12 months [45] while the remaining 16 vaccinate at 15 months. In Europe, more than half the EUVAC countries recommend the first dose of MMR after 13 months. As the measles virus circulates widely in Europe and outbreaks continue to emerge in different EU countries, in addition to achieving and maintaining very-high vaccination coverages ($\geq 95\%$) of each new birth cohort with two doses of MMR, it would be desirable to administer the first dose at 12 months.

Some potential limitations of this study might bias the calculation of vaccine effectiveness [18], including the verification of vaccination and the underdetection of cases. However, the vaccination status was verified directly by public health staff and a follow-up was conducted in each centre until the end of the outbreak to capture all cases. Therefore, we believe that these factors had no influence.

Likewise, another possible limitation is that the method for estimating R_0 assumes no heterogeneity in mixing. This means that every child has the same probability of contact with other children. R_0 was calculated in centres attended by the index case for two or more days during the infectious period, ensuring the possibility of contact between children. Vaccinated and non-vaccinated people are not distributed at random. We did not use stochastic models, as the study population was closed with only two generations of cases.

5. Conclusions

Direct vaccine effectiveness after receiving at least 1 dose of MMR vaccine was high ($>96\%$). However, the outbreak could not be avoided due to the large number of exposed children who had not reached the recommended vaccination age. It is important to monitor the changes in the fraction of susceptible individuals over time.

If the first dose of MMR vaccine had been administered at 12 instead of 15 months, 91.5% of cases in children aged 12 to 14 months would have been avoided. In order to achieve the goal of eliminating measles in Europe, we consider it essential to advance the first dose of MMR to 12 months, as recommended by the WHO.

Acknowledgements

This work was partially funded by CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) Spain, FEDER and AGAUR (expedient number 2009 SGR 42).

We thank the reporting physicians and the staff and parents of the day-care and primary schools.

Conflict of interest statement: None declared.

References

- Anderson RM, May RM. Infectious diseases of humans: dynamics and control. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 1991.
- Dietz K. The estimation of the basic reproduction number for infectious diseases. *Stat Methods Med Res* 1993;2:23–41.
- Gershon AA. Measles virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2010. p. 2229–36.
- Griffin DE. Measles virus. In: Kniper DM, Howley PM, editors. Fields virology. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2007. p. 1552–85.
- American Academy of Pediatrics. Measles. In: Pickering RK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, editors. Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009. p. 444–55.
- World Health Organization. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2010 global summary. WHO: Immunization, Vaccines and Biologicals; 2009.
- Pan American Health Organization. Measles elimination by the year 2000. *EPI Newslett* 1994;16:1–2.
- De Quadros CA. Can measles be eradicated globally? *Bull World Health Organ* 2004;82:134–8.
- World Health Organization. Eliminating measles and rubella and preventing congenital rubella infection. WHO European Region strategic plan 2005–2010. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, <http://www.euro.who.int/docum/E87772ent/pdf>; 2005 [accessed 16.06.11].
- Peltola H, Heinonen P, Valle M, Paunio M, Virtanen M, Karanko V, et al. The elimination of indigenous measles, mumps and rubella from Finland by a 12 years, two dose vaccination program. *N Engl J Med* 1994;331:1397–402.
- Peña-Rey I, Martínez V, Mosquera M, de Ory F, Echevarría JE. Measles risk groups in Spain: implications for the European measles-elimination target. *Vaccine* 2009;27:3927–34.
- Martin R, Eshevoi S, Jankovi D, Goel A, Mercer D, Laurent E. Progress toward measles elimination-European region, 2005–2008. *MMWR* 2009;58:142–5.
- Domínguez A, Torner N, Barrabeig I, Rovira A, Rius C, Caylà J, et al. Large measles outbreak in a community with high vaccination coverage. *Clin Infect Dis* 2008;47:1143–9.
- Departament de Sanitat i Segueretat and Social. L'eliminació del xarampió a Catalunya per l'any 2000. 1st ed. Barcelona: Generalitat de Catalunya; 1991.
- Domínguez A, Vidal J, Plans P, Carmona G, Godoy P, Batalla J, et al. Measles immunity and vaccination policy in Catalonia. *Vaccine* 1999;17:530–4.
- Barrabeig I, Rovira A, Rius C, Muñoz P, Soldevila N, Batalla J, et al. Effectiveness of measles vaccination for control of exposed children. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(1):78–80, doi:10.1097/INF.0b013e3181f7001c.
- WHO. Surveillance guidelines for measles, rubella and congenital rubella syndrome in the WHO European Region. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf.file/0018/79020/E93035.pdf; 2009 [accessed 16.06.11].
- Orenstein W, Bernier RH, Dondero TJ, Hinman AR, Marks JS, Bart KJ, et al. Field evaluation of vaccine efficacy. *Bull World Health Organ* 1985;63:1055–68.
- Halloran ME, Haber M, Longini Jr IM, Struchiner CJ. Direct and indirect effects in vaccine efficacy and effectiveness. *Am J Epidemiol* 1991;133(4):323–31.
- Halloran ME, Struchiner CJ, Longini Jr IM. Study designs for evaluating different efficacy and effectiveness aspects of vaccines. *Am J Epidemiol* 1997;146(10):789–803.
- Patel MM, Tate J, Cortese M, Payne DC, Armstrong G, Parashar UD, et al. The impact of indirect benefits of vaccination on postlicensure vaccine effectiveness estimates: a scenario analysis. *Vaccine* 2010;28(50):7987–92.
- Strebel PM, Papania MJ, Dayan GH, Halsey NA. Measles vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. p. 353–98.
- Becker NG. Analysis of infectious disease data. Chapman and Hall; 1989.
- Gay NJ. The theory of measles elimination: Implications for the design of elimination strategies. *JID* 2004;189(Suppl. 1):S27–35.
- R Development Core Team. R: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria, <http://cran.r-project.org/>; 2011 [accessed 16.06.11].
- De Serres G, Gay NJ, Farrington CP. Epidemiology of transmissible diseases after elimination. *Am J Epidemiol* 2000;151:1039–48.
- Mossong J, Muller CP. Estimation of the basic reproduction number of measles during an outbreak in a partially vaccinated population. *Epidemiol Infect* 2000;124(2):273–8.
- Mori N, Ohkusa Y, Ohyama T, Tanaka-Taya K, Taniguchi K, Kobayashi JM, et al. Estimation of measles vaccine coverage needed to prevent transmission in schools. *Pediatr Int* 2008;50(4):464–8.
- King GE, Markowitz LE, Patriarca PE, Dales LG. Clinical efficacy of measles vaccine during the 1990 measles epidemic. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:883–7.
- Ramsay M, Moffatt D, O'Connor M. Measles vaccine: a 27-year follow-up. *Epidemiol Infect* 1994;112:409–12.
- Davis RM, Whitman ED, Orenstein WA, Preblud SR, Markowitz LE, Hinman AR. A persistent outbreak of measles despite appropriate prevention and control measures. *Am J Epidemiol* 1987;126:438–49.
- Watson JC, Pearson JA, Markowitz LE, Baughman AL, Erdman DD, Bellini WJ, et al. An evaluation of measles revaccination among school-entry-aged children. *Pediatric* 1996;97:613–8.
- American Academy of Pediatrics. Committee of infectious diseases. Age of routine administration of the second dose of measles-mumps-rubella vaccine. *Pediatric* 1998;101:129–33.
- Viteck CR, Aduddell M, Brinton MJ, Hoffman RE, Redd SC. Increased protections during a measles outbreak of children previously vaccinated with a second dose of measles-mumps-rubella vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:620–3.
- Krugman S. Present status of measles and rubella immunization in the United States: a medical progress report. *J Pediatr* 1971;78:1–16.
- Orenstein WA, Markowitz L, Preblud Sr, Hinman AR, Tomasi A, Bart KJ. Appropriate age for measles vaccination in the United States. *Dev Biol Stand* 1986;65:13–21.
- Marks JS, Halpin TJ, Orenstein WA. Measles vaccine efficacy in children previously vaccinated at 12 month of age. *Pediatrics* 1978;62:955–60.
- Leuridan E, Hens N, Hutse V, Ieven M, Aerts M, Van Damme P. Early waning of maternal measles antibodies in era of measles elimination: longitudinal study. *Br Med J* 2010;340:C1626.
- Johansen K, Lopalco P. Passive immunity against measles in infants: is there a need for policy changes in the European vaccination schedules? *Euro Surveill* 2007;12(9):E3–4.

- [40] Markowitz LE, Albrecht P, Rhodes P, Demonteverde R, Swint E, Maes EF, et al. Changing levels of measles antibody titers in women and children in the United States: impact on response to vaccination. Kaiser Permanente Measles Vaccine Trial Team. *Pediatrics* 1996;97(1):53–8.
- [41] World Health Organization. WHO position on measles vaccines. *Vaccine* 2009;27:7219–21.
- [42] DECRET 219/2008, d'11 de novembre, pel qual s'estableix el calendari de vacunacions sistemàtiques. Generalitat de Catalunya, <http://www.gencat.cat/diari/5257/08310104.htm>; 2008 [accessed 16.06.11].
- [43] Boletín epidemiológico semanal en red. Información sobre sarampión. Informe semanal de vigilancia 26 de julio de 2011. Instituto de Salud Carlos III, <http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiología/boletin.red/IS-110726-WEB.pdf>; 2011 [accessed 08.08.11].
- [44] EUVAC.net, <http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/mmr.html> [accessed 16.06.11].
- [45] Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, <http://www.msps.es/ciudadanos/proteccionSalud/infancia/vacunaciones/programa/vacunaciones.htm>; 2011 [accessed 16.06.11].

4.2 Article 2

Títol: Epidemiology of two large measles virus outbreaks in Catalonia: what a difference the month of administration of the first dose of vaccine makes.

Autors: Núria Torner, Andrés Anton, Irene Barrabeig, Sara Lafuente, Ignacio Parron, Cesar Arias, Neus Camps, Josep Costa, Ana Martínez, Roser Torra, Pere Godoy, Sofia Minguell, Gloria Ferrús, Carmen Cabezas, Àngela Domínguez; Measles Elimination Program Surveillance Network of Catalonia, Spain.

Publicació: Hum Vaccin Immunother. 2013;9(3):675-80

Factor d'impacte: 2,131

Quartil: Q2

Epidemiology of two large measles virus outbreaks in Catalonia

What a difference the month of administration of the first dose of vaccine makes

Núria Torner,^{1,2,3,*} Andres Anton,⁴ Irene Barrabeig,¹ Sara Lafuente,¹ Ignasi Parron,¹ César Arias,¹ Neus Camps,¹ Josep Costa,^{4,5} Ana Martínez,¹ Roser Torra,¹ Pere Godoy,¹ Sofia Minguell,¹ Glòria Ferrús,¹ Carmen Cabezas,¹ Ángela Domínguez^{2,3} and the Measles Elimination Program Surveillance Network of Catalonia, Spain

¹Public Health Agency of Catalonia; Barcelona, Spain; ²CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP); Carlos III Institute; Madrid, Spain; ³Department of Public Health; University of Barcelona; Barcelona, Spain; ⁴Service of Microbiology; Hospital Clinic of Barcelona; Barcelona, Spain; ⁵CIBER Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD); Carlos III Institute; Madrid, Spain

Keywords: measles, outbreak, elimination, vaccination coverage, genotype

Abbreviations: CI, confidence interval; d, day; ELISA, enzyme linked immuno sorbent assay; HR, hospitalization rate; HPA, Health Protection Agency; IR, incidence rate; MMR, measles-mumps-rubella; MV, measles virus; mo, months; N, neuraminidase; OR, odds ratio; RR, rate ratio; RT-PCR, reverse-transcription polymerase chain reaction; SD, standard deviation; SSPE, subacute sclerosing panencephalitis; vs., versus; WHO, World Health Organization; y, years

Measles cases in the European Region have been increasing in the last decade; this illustrates the challenge of what we are now encountering in the form of pediatric preventable diseases. In Catalonia, autochthonous measles was declared eliminated in the year 2000 as the result of high measles-mumps-rubella vaccine (MMR) coverage for first and second dose (15 mo and 4 y) since the mid-1990s. From then on, sporadic imported cases and small outbreaks appeared, until in 2006–2007 a large measles outbreak affecting mostly unvaccinated toddlers hit the Barcelona Health Region. Consequently, in January 2008, first dose administration of MMR was lowered from 15 to 12 mo of age. A new honeymoon period went by until the end of 2010, when several importations of cases triggered new sustained transmission of different wild measles virus genotypes, but this time striking young adults. The aim of this study is to show the effect of a change in MMR vaccination schedule policy, and the difference in age incidence and hospitalization rates of affected individuals between both outbreaks.

Epidemiologic data were obtained by case interviews and review of medical records. Samples for virological confirmation and genotyping of cases were collected as established in the Measles Elimination plan guidelines. Incidence rate (IR), rate ratio (RR) and their 95% CI and hospitalization rate (HR) by age group were determined. Statistic z was used for comparing proportions. Total number of confirmed cases was 305 in the 2010 outbreak and 381 in the 2006–2007 outbreak; mean age 20 y (SD 14.8 y; 3 mo to 51 y) vs. 15 mo (SD 13.1 y; 1 mo to 50 y). Highest proportion of cases was set in ≥ 25 y (47%) vs. 24.2% in 2006 ($p < 0.001$). Differences in IR for ≤ 15 mo (49/100,000 vs. 278.2/100,000; RR: 3.9; 95% CI 2.9–5.4) and in overall HR 29.8% vs. 15.7% were all statistically significant ($p < 0.001$).

The change of the month of age for the administration of the first MMR dose proved successful to protect infants. Yet, given the current epidemiological situation, continued awareness and efforts to reach young adult population, especially those at high risk of infection and transmission such as healthcare workers and travelers, are needed to stop the spread of the virus when importations occur.

Introduction

Measles is a highly contagious, vaccine-preventable disease caused by a single-strand RNA virus of the genus *Morbillivirus* in the family *Paramyxoviridae* characterized in 1954 by Enders and Peebles with 23 known genotypes. It is spread by droplets

or by direct contact with nasal or throat secretions of infected persons. It is also, less commonly, airborne or spread through articles freshly soiled with secretions of nose and throat. Measles is one of the most readily transmitted communicable diseases and probably the best known and most deadly of all childhood rash/fever illnesses. Measles is characterized by rash, fever and

*Correspondence to: Nuria Torner; Email: nuria.torner@gencat.cat
Submitted: 10/19/12; Accepted: 10/30/12
<http://dx.doi.org/10.4161/hv.23265>

cough, coryza or conjunctivitis, and is transmitted by pharyngeal or nasal secretions, normally from four days before to four days after the onset of rash. The incubation period is normally 10–14 d and the possible complications include otitis media, laryngotracheobronchitis, pneumonia, diarrhea, encephalitis and secondary bacterial infections. Children aged < 5 y who are living in poor conditions or are malnourished, and adults or patients with immune deficiencies have a greater risk of severe complications.¹ Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE), a degenerative neurological disease that occurs several years after infection, is the most severe condition related to measles infection especially in the very young. The increased risk of developing SSPE after measles virus infection in young children underscores the importance of childhood immunization programs that decrease measles virus transmission and, therefore, reduce the risk of exposure to measles among infants and prevent the devastating disease SSPE.² Measles can be effectively prevented by vaccination, which provides lifelong immunity to most recipients against all 23 recognized genotypes.

Measles is a highly communicable disease, for which these conditions for eradication are favorable: humans are the only reservoir for the measles virus (MV), the vaccine is safe, inexpensive and produces life-long immunity, diagnostic tests are both specific and sensitive, all infected people develop symptoms, and there are no chronic carriers.^{3,4} Eradicating measles would represent a major public health achievement, well worth the investment it requires. For the EU, the first step toward eradication of measles is effective control within its own borders. Finally, eradication will be the result of elimination of transmission on all continents. Elimination of measles by 2015 is part of the WHO strategic plan for measles in the World Health Organization (WHO) European Region. High immunization coverage has dramatically reduced the incidence of measles in Catalonia since measles vaccine was included in vaccination schedule in 1981. Despite overall high vaccination coverage, measles continues to cause frequent outbreaks. However, given the current epidemiological situation,^{5–9} continued awareness and efforts are needed. Especial efforts should be set concerning mass-gathering events and high traveling frequency among their population as well as from other parts of the world which offer favorable conditions for the spread of the virus between countries.

In Catalonia, a region in the Northeast of Spain with a population of more than 7.5 million inhabitants, autochthonous measles was declared eliminated in the year 2000¹⁰ as the result of high Measles Mumps Rubella vaccine (MMR) coverage for first and second dose (15 mo and 4 y) since mid-1990s, from then on then sporadic imported cases and small outbreaks appeared until August 2006, when a large measles outbreak appeared affecting 381 people, 50% of which were below 15 mo of age.¹¹ From January 2008 first dose administration of MMR was in consequence lowered to 12 mo of age. A new honeymoon period went by until at the end of 2010, again, several new importations of different genotypes of wild MV, from neighboring countries triggered another outbreak on November 2010 with a different age distribution sparing small children from infection and striking young adults, mainly adults > 25 y.

The aim of this study is to compare age distribution and incidence rates (IR) of cases resulting from first dose MMR vaccine administration changed from 15 to 12 mo of age and to underscore the importance of enhanced surveillance and implementation of actions to prevent disease and hospitalization for all ages and especially in hard to reach susceptible population.

Results

During the study period 489 suspected measles cases were notified to the corresponding regional epidemiological surveillance units vs. 549 in the 2006–2007 outbreak. Total number of confirmed cases was 305 vs. 381 in 2006; showing slight statistical difference in confirmation rates (62.4% vs. 69.1%) [OR: 0.73; 95% CI: 0.56–0.95 ($p = 0.02$)]. Global IR showed statistical significance (4.05/100,000 vs. 6.6/100,000; RR: 1.3; 95% CI 1.08–1.46). Mean age of cases was 20 y (SD 14.8 y; range 3 mo–51 y) vs. 15 mo (SD 13.1 y; range 1 mo–50 y) in 2006. Highest proportion of cases was set in ≥ 25 y (47.4%) vs. 24.2% in 2006 ($p < 0.001$). Statistically significant differences were also observed in IR for ≤ 15 mo (49/100,000 vs. 278.2/100,000; RR: 3.9; 95% CI 2.9–5.4) (Fig. 1) and in HR 29.8% vs. 15.7% [OR: 2.3; 95% CI: 1.54–3.45 ($p < 0.001$)]. The highest percentage of hospitalized patients occurred in those older than 25 y was 37.4% vs. 25.0% in 2006 [OR: 1.79; 95% CI: 1.01–3.18 ($p = 0.05$)] (Table 1). Eighty percent of hospitalized cases presented complications in contrast to 58.3% in the 2006 outbreak, being gastrointestinal symptoms such as diarrhea and vomiting (33%) the most frequent. A higher, although not significant, proportion of pneumonia was observed (23 cases: 26%) when compared with 2006 (8 cases: 13.3%) [OR: 1.90; 95% CI: 0.74–4.96 ($p = 0.21$)].

Laboratory testing was performed in 452 out of 489 suspected cases (92.4%) and of these, 262 (58%) were confirmed cases and 190 were classified as non-measles cases. Of the 262 laboratory confirmed cases, 238 (90.8%) were positive for MV by real-time RT-PCR, 81 (31%) were positive for IgM measles specific antibodies and 54 (20.6%) cases were both positive for real-time RT-PCR and IgM. Seventy percent of cases were confirmed on basis of positive urine and/or pharyngeal swab positive RT-PCR MV test whereas in the 2006 outbreak this percentage accounted for only 19.7% of laboratory confirmed cases.

Phylogenetic analysis of the minimum recommended 450 nucleotides of N gene of 227/238 (91%) out of all RT-PCR positive samples revealed that the strains belonged to six different genotypes: A (3; 1.6%), B3 (147; 59.5%), D4 (66; 33.2%), D8 (7; 2.8%), D9 (6; 2.4%) and G3 (1; 0.4%) (Fig. 2). Genotype A was related to vaccine-induced virus infection. Two hundred and 70 one cases /305 (89%) were unvaccinated people of these 36/271 (13.3%) cases were below vaccination age (12 mo) and 32 (11.8%) refused vaccination on philosophical beliefs. Twenty-six cases (8%) had one dose and 8 (3%) had 2 doses of MMR vaccine. One of these cases vaccinated with 2 doses of MMR occurred in a physician working at a hospital emergency department. Seventy-eight cases were of foreign origin (25.3%) vs. 39 (10.2%) in the 2006 outbreak [OR: 2.90; 95% CI: 1.87–4.53 (p

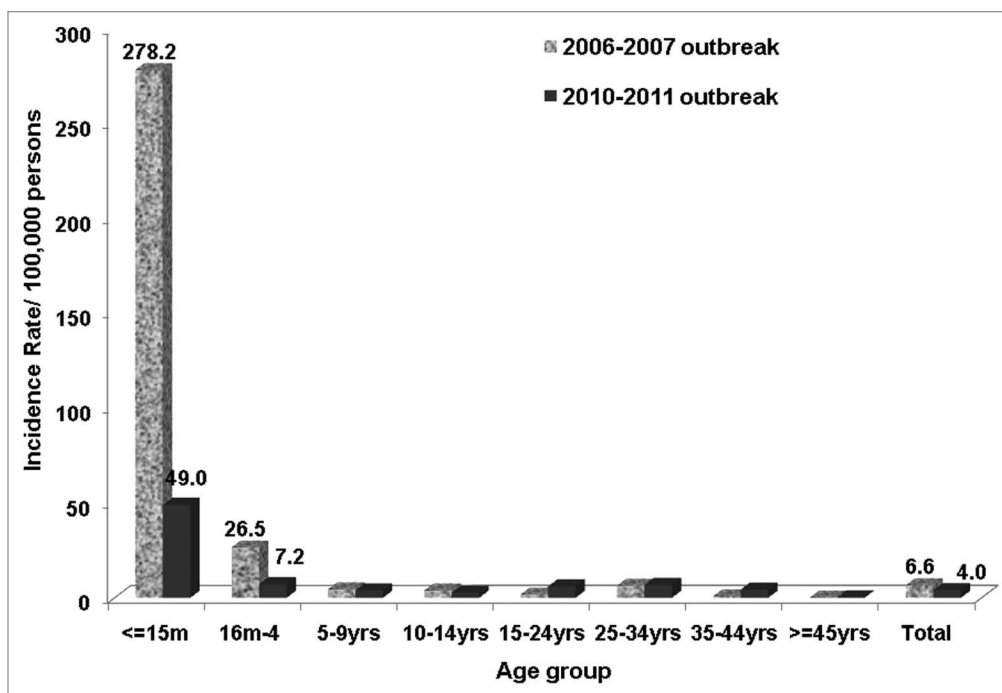


Figure 1. Differences in incidence rates of confirmed measles cases of two outbreaks according to age group. Catalonia 2006–2007 and 2010–2011 outbreaks.

< 0.001]) and 11 cases (3.6%) occurred in healthcare settings vs. 11 (2.9%) in the 2006 outbreak [OR: 1.25; 95% CI: 0.50–3.17 ($p = 0.75$)].

Discussion

The increase in measles cases in 2010 occurred despite a steady rise in regional and global MMR coverage. Measles surveillance data and outbreak investigations provide critical information to identify gaps in population immunity and lead to corrective actions and refinements of vaccination strategies.

Adapting vaccination strategies to the epidemiological scenario is important to control of the disease, thus with the evidence gathered from one large outbreak,¹¹ infants have been spared from measles infection in this second large outbreak 4 y later when other European countries have had high incidence in infants below vaccination scheduled age.^{5,12–15} Surveillance data analyses and outbreak investigations should continue to be used to complement vaccination coverage monitoring to identify gaps in vaccination programs.¹⁶ Yet measles transmission has been firmly re-established in some European Union (EU) Member States to the extent of even exporting measles to the rest of the world, threatening to undermine years of efforts to eliminate endemic transmission of the measles virus.^{6,17}

The difference in global hospitalization rate (29.8% vs. 15.7%) and higher proportion of complications (80% vs. 53.7%) could be explained by the higher proportion of adult cases affected in this second outbreak in which the mean age of cases was 20 y (SD 14.8 y; range 3 mo–51 y) vs. 15 mo in the 2006 outbreak.¹⁸ Yet hospitalization rate in infants below vaccination age was still

high (27.3% vs. 13.2%) compared with the previous and other outbreaks.¹⁹ This could reflect a higher sensitivity and therefore higher degree of hospitalization not solely on severity of disease. Although further studies should explore whether the fact that cases were infected by different genotypes that might also have different severity.

The implementation of molecular diagnostic and genotyping techniques allowed to gather epidemiological information on measles virus circulating types. Genotypes B3 and D4 were the predominant genotypes in the second measles outbreaks in Catalonia while the first was entirely identified as genotype D4.²⁰

Genotypes B3 and D4 showed genetic differences between sequences with a maximum genetic distance of 2 nucleotides in the genomic region studied, revealing different genetic viral variants within the same genetic group. The remaining genotypes D8 and D9 appeared in sporadic cases or related to small limited outbreaks during the study period. Measles genotype G3 is generally associated with measles infections in south-east Asia, or in sporadic cases with links to south-east Asia.²¹ There had been no reported cases of measles G3 in Europe since 2006 until by the end of 2010 it reappeared in several different countries in Europe.²² Unlike other outbreaks,^{11,12,23} six different genotypes have been isolated in Catalonia during the study period, showing several importations as a result of the high incidence in other neighboring territories.

The high proportion of cases in immigrant population (24.9%) reflects the fact that, although immigrants are offered the same health care services as the indigenous population, the rate of MMR vaccination coverage is lower in this population.²⁴ In the 2006 outbreak, this proportion was significantly

Table 1. Differences in hospitalization rates of confirmed measles cases of two outbreaks according to age group

Age group	Hospitalization rate 2006–2007 outbreak n (%)	Hospitalization rate 2010–2011 outbreak n (%)	OR (95 % CI)	p
≤ 15 mo/12 mo*	25/190 (13.2%)	12/44 (27.3%)	2.48 (1.14–5.38)	0.04
1–4 y	5/66 (7.6%)	4/35 (11.4%)	1.57 (0.42–5.85)	0.72**
5–14 y	4/23 (17.4%)	5/27 (18.5%)	1.07 (0.27–4.29)	1**
15–24 y	3/10 (30.0%)	15/52 (28.8%)	0.95 (0.23–3.78)	1**
> 25 y	23/92 (25.0%)	55/147 (37.4%)	1.79 (1.01–3.18)	0.05
Total	60/381 (15.7%)	91/305 (29.8%)	2.3 (1.54–3.45)	< 0.001

Catalonia, 2006–2007 and 2010–2011 outbreaks. *Below first dose vaccination age; **Fisher's exact test.

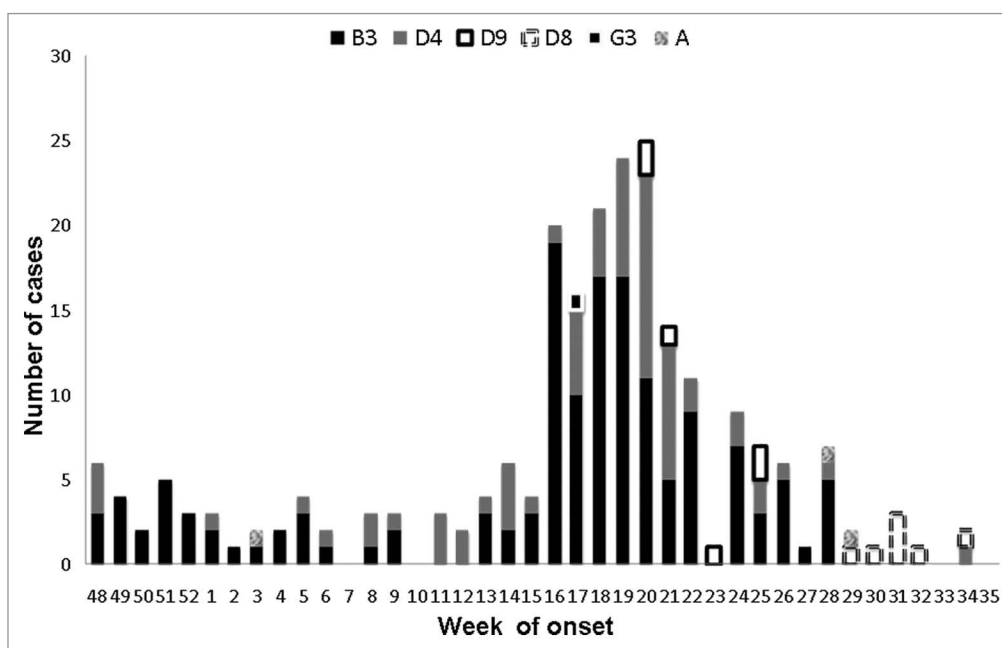


Figure 2. Distribution of genotypes according to week of onset of confirmed cases. Catalonia 2010–2011 outbreak.

lower (10.2%) probably because, immigrant parents do adhere to pediatric vaccination schedules in a greater proportion than adults. This fact stresses the need to offer complete adult vaccination schedule to this population when consulting primary care services.

Nosocomial infection has been described as an important source for measles infection,^{15,25} in this, as in the previous outbreak, 11 cases (3.6% and 2.9% respectively) were related to healthcare workers with few secondary cases arising from them, this fact underscores the importance of maintaining high MMR immunization coverage and of the efforts addressed to improve this coverage in order to reach zero cases in healthcare workers in future outbreaks.

First cases identified in this 2010–2011 outbreak occurred within a setting of unvaccinated children due to philosophical reasons (11.8%) giving place to transmission in an area where anti-vaccine movement is active. This was not so in the previous

outbreak where rejection of vaccination for philosophical reasons (1.5%) would not have greatly influenced maintained transmission of chains.¹¹ Parents who refuse to vaccinate their children is an important issue because of the influence it can have on sustaining transmission after an importation of MV within a community. Several authors have studied this phenomenon to find out which are the keys to this belief.^{26,27} The anti-vaccine movement represents ongoing groups who share concerns based on misconceptions, unfortunately, they not only put their own children at higher risk for disease but they also contribute to the failure of communities to achieve protective vaccination rates and to herd immunity failure even among highly vaccinated populations.²⁸

The fact that a physician correctly vaccinated with 2 doses of MMR became ill has also been observed by other authors.²⁹ It might indicate that in an outbreak setting with persistent close contact with MV, waning of immunity over time is another issue to be followed up closely, especially in regions where circulation of

wild MV is low and could pose the possibility of recommending a booster dose for healthcare workers in an outbreak setting.^{30,31}

Since the interruption of endemic measles transmission in December of 2000 and in spite of the high-immunization coverage, measles outbreaks and sporadic infections have occurred in Catalonia due to importations of measles, yet no sustained transmission had occurred and outbreaks, to the exception of those described in this study, were quickly set under control. Surveillance data and results of molecular epidemiology indicate that there is a continuous exposure to MV from other regions of Europe and of the world. The cocirculation of different genotypes and several viral variants for genotypes B3 and D4 revealed that 2010–2011 outbreak was caused by multiple imports from abroad or other Spanish regions (Andalusia, Madrid) and confirms the absence of endemic infection. The change of the month of administration of the first dose proved successful in preventing disease and hospitalization in unvaccinated infants, but young adult population are far harder to reach than children. In this pouch of susceptible, achieving high coverage is difficult and furthermore they are the most mobile population, greatly prone to travel and be a source for importation themselves.

In conclusion, given the current epidemiological situation, continued awareness and efforts to reach young adult population (especially healthcare workers and travelers) are needed to stop the spread of the virus. Enhanced measles surveillance is critical to disease control by early identification of measles cases and thus allowing for early detection and control of outbreaks, assessing on-going transmission patterns in order to mount more effective vaccination measures.

Material and Methods

Subjects of the study. Urgent reported suspected cases of measles to the Public Health Surveillance units were registered and data on age, vaccination status, clinical course and epidemiological information were obtained by case interview and review of medical records.

Laboratory analysis. Samples for virological confirmation and genotyping of cases were collected as established in the Measles Elimination plan guidelines and delivered to the

Microbiology Department of the Hospital Clinic of Barcelona. Serum samples were collected after 3rd day of onset and measles specific antibodies IgG and IgM were determined by an ELISA Assay (Viracell®). Nasopharyngeal and urine samples were collected and tested by real-time RT-PCR. In accordance with WHO recommendation for molecular epidemiology of measles, phylogenetic analysis of the 450 nucleotides that code for the C-terminal 150 amino acids of the measles nucleoprotein (N) gene was used for genotype determination. Sequences obtained during this study were submitted to Health Protection Agency (HPA) measles database.

Statistical analysis. Statistical assessment of incidence rates (IR) and risk ratios (RR) and their 95% CI, hospitalization rate (HR) by age group were determined. Statistic Chi,² Fisher's test and statistic *z* were used for comparing variables and proportions. Statistical analysis was performed by means of the SPSS® 18.0 statistical package for windows (SPSS; Chicago, USA). Statistical significance set at $\alpha = 0.05$.

Disclosure of Potential Conflicts of Interest

No potential conflicts of interest were disclosed.

Acknowledgments

We thank all reporting physicians and the other members of the Measles Elimination Program Surveillance Network of Catalonia: Alseda M, Alvarez J, Artigues A, Balaña PJ, Borràs E, Carmona G, Carol M, Ciruela P, Company M, Follia N, Hernandez S, Izquierdo C, Plasencia E, Rovira A, Ruiz L, Sala MR, Serrano J, Torres J, Batalla J, Urbitzondo L (Public Health Agency of Catalonia) and Caylà J, Rius C, Tortajada C, Santomà J, Clos R, Masdeu E, Simon P, Gorrindo P (Public Health Agency of Barcelona) and Ricard Isanta (Service of Microbiology, H Clinic of Barcelona).

Financial disclosure

This work was partially supported by the Agency for the Management of Grants for University Research (AGAUR Grant number 2009 SGR 42) and Spanish Network for the Research in Infectious Diseases (REIPI 06/0008) and European Regional Development Fund (ERDF).

References

1. Perry RT, Halsey NA. The clinical significance of measles: a review. *J Infect Dis* 2004; 189(Suppl 1):S4-16; PMID:15106083; <http://dx.doi.org/10.1086/377712>.
2. Bellini WJ, Rota JS, Lowe LE, Katz RS, Dyken PR, Zaki SR, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: more cases of this fatal disease are prevented by measles immunization than was previously recognized. *J Infect Dis* 2005; 192:1686-93; PMID:16235165; <http://dx.doi.org/10.1086/497169>.
3. World Health Organization. Proceedings of the Global Technical Consultation to assess the feasibility of measles eradication, 28-30 July 2010. *J Infect Dis* 2011; 204(Suppl 1):S4-13; PMID:21666191; <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jir100>.
4. Moss WJ, Strebel P. Biological feasibility of measles eradication. *J Infect Dis* 2011; 204(Suppl 1):S47-53; PMID:21666201; <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jir065>.
5. Filia A, Tavilla A, Bella A, Magurano F, Ansaldi F, Chironna M, et al. Measles in Italy, July 2009 to September 2010. *Euro Surveill* 2011; 16:16; PMID:21801692.
6. Muscat M, Bang H, Wohlfahrt J, Glismann S, Mølbak K; EUVAC.NET Group. Measles in Europe: an epidemiological assessment. *Lancet* 2009; 373:383-9; PMID:19131097; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61849-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61849-8).
7. Delaporte E, Richard JL, Wylar Lazarevic CA, Lacour O, Girard M, Ginet C, et al. Ongoing measles outbreak, Geneva, Switzerland, January to March 2011. *Euro Surveill* 2011; 16:16; PMID:21435325.
8. Mankertz A, Mihneva Z, Gold H, Baumgarte S, Bailor A, Helble R, et al. Spread of measles virus D4-Hamburg, Europe, 2008-2011. *Emerg Infect Dis* 2011; 17:1396-401; PMID:21801615.
9. Benkimoun P. Outbreak of measles in France shows no signs of abating. *BMJ* 2011; 342:d3161; PMID:21602242; <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d3161>.
10. Salleras L, Dominguez A, Torner N. Confirmed interruption of indigenous measles transmission in Catalonia. *Euro Surveill* 2001; 6:113-7; PMID:12631955.
11. Domínguez A, Torner N, Barrabeig I, Rovira A, Rius C, Caylà J, et al.; Working Group for the Study of the Measles Outbreak in Catalonia. Large outbreak of measles in a community with high vaccination coverage: implications for the vaccination schedule. *Clin Infect Dis* 2008; 47:1143-9; PMID:18823269; <http://dx.doi.org/10.1086/592258>.
12. Hegasy G, Kätzner K, Helle M, Mankertz A, Baumgarte S, Wille A, et al. Description of measles D4-Hamburg outbreak in Hamburg, Germany, December 2008 to June 2009, which disproportionately affected a local Roma community. *Euro Surveill* 2012; 17:17; PMID:22720769.
13. Stanescu A, Janta D, Lupulescu E, Necula G, Lazar M, Molnar G, et al. Ongoing measles outbreak in Romania, 2011. *Euro Surveill* 2011; 16:16; PMID:21871218.

14. Vivancos R, Keenan A, Farmer S, Atkinson J, Coffey E, Dardamissis E, et al. An ongoing large outbreak of measles in Merseyside, England, January to June 2012. *Euro Surveill* 2012; 17:17; PMID:22835470.
15. Komitova R, Kunchev A, Mihneva Z, Marinova L. Nosocomial transmission of measles among healthcare workers, Bulgaria, 2010. *Euro Surveill* 2011; 16:16; PMID:21507322.
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Progress in global measles control, 2000-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61:73-8; PMID:22298303.
17. Castillo-Solorzano C, Marsigli C, Danovaro-Holliday MC, Ruiz-Matus C, Tambini G, Andrus JK. Measles and rubella elimination initiatives in the Americas: lessons learned and best practices. *J Infect Dis* 2011; 204(Suppl 1):S279-83; PMID:21666173; <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jir216>.
18. Bassetti M, Schenone E, Calzi A, Camera M, Valle L, Ansaldo F, et al. Measles outbreak in adults in Italy. *Infez Med* 2011; 19:16-9; PMID:21471742.
19. Ciofi Degli Atti ML, Filia A, Massari M, Pizzuti R, Nicoletti L, D'Argenzio A, et al.; SPES Study Group. Assessment of measles incidence, measles-related complications and hospitalisations during an outbreak in a southern Italian region. *Vaccine* 2006; 24:1332-8; PMID:16219394; <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.09.031>.
20. Barrabeig I, Rovira A, Muñoz P, Batalla J, Rius C, Sánchez JA, et al. MMR vaccine effectiveness in an outbreak that involved day-care and primary schools. *Vaccine* 2011; 29:8024-31; PMID:21893145; <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.08.056>.
21. Rota PA, Brown K, Mankertz A, Santibanez S, Shulga S, Muller CP, et al. Global distribution of measles genotypes and measles molecular epidemiology. *J Infect Dis* 2011; 204(Suppl 1):S514-23; PMID:21666208; <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jir118>.
22. Cilla G, Montes M, Artieda J, Pineiro L, Arriola L, Perez-Trallero E. Measles genotypes D4 and G3 reintroduced by multiple foci after 15 years without measles virus circulation, Gipuzkoa, the Basque Country, Spain, March to June 2011. *Euro Surveill* 2011; 16:16; PMID:22085599.
23. Melidou A, Gioula G, Pogka V, Exindari M, Moutoussi A, Sgouras D, et al. Molecular and phylogenetic analysis of Greek measles 2010 strains. *Epidemiol Infect* 2012; 140:432-8; PMID:21676352; <http://dx.doi.org/10.1017/S095026881100094X>.
24. Borràs E, Domínguez A, Batalla J, Torner N, Cardeñosa N, Nebot M, et al. Vaccination coverage in indigenous and immigrant children under 3 years of age in Catalonia (Spain). *Vaccine* 2007; 25:3240-3; PMID:17320249; <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.01.026>.
25. Botelho-Nevers E, Cassir N, Minodier P, Laporte R, Gautret P, Badiaga S, et al. Measles among healthcare workers: a potential for nosocomial outbreaks. *Euro Surveill* 2011; 16:16; PMID:21251488.
26. Paulussen TG, Hoekstra F, Lanting CI, Buijs GB, Hiraing RA. Determinants of Dutch parents' decisions to vaccinate their child. *Vaccine* 2006; 24:644-51; PMID:16157423; <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.08.053>.
27. Jacobson RM, Targonski PV, Poland GA. A taxonomy of reasoning flaws in the anti-vaccine movement. *Vaccine* 2007; 25:3146-52; PMID:17292515; <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.01.046>.
28. May T, Silverman RD. 'Clustering of exemptions' as a collective action threat to herd immunity. *Vaccine* 2003; 21:1048-51; PMID:12559778; [http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X\(02\)00627-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X(02)00627-8).
29. Rota JS, Hickman CJ, Sowers SB, Rota PA, Mercader S, Bellini WJ. Two case studies of modified measles in vaccinated physicians exposed to primary measles cases: high risk of infection but low risk of transmission. *J Infect Dis* 2011; 204(Suppl 1):S559-63; PMID:21666213; <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jir098>.
30. Viana PO, Ono E, Miyamoto M, Salomao R, Costa-Carvalho BT, Weckx LY, et al. Humoral and cellular immune responses to measles and tetanus: the importance of elapsed time since last exposure and the nature of the antigen. *J Clin Immunol* 2010; 30:574-82; PMID:20405177; <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-010-9420-7>.
31. Hickman CJ, Hyde TB, Sowers SB, Mercader S, McGrew M, Williams NJ, et al. Laboratory characterization of measles virus infection in previously vaccinated and unvaccinated individuals. *J Infect Dis* 2011; 204(Suppl 1):S549-58; PMID:21666212; <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jir106>.

4.3 Article 3

Títol: Effectiveness of measles vaccination for control of exposed children.

Autors: Irene Barrabeig, Ariadna Rovira, Cristina Rius, Pilar Muñoz, Núria Soldevila, Joan Batalla, Àngela Domínguez

Publicació: *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(1):78-80

Factor d'impacte: 3,577

Quartil: Q1

shared the classroom with 10 confirmed cases during the infectious period of cases were studied. Of total susceptible exposed children, 72% (54/75) were vaccinated and 25 contracted measles. Vaccine effectiveness in children vaccinated within 72 hours of exposure was 90.5% (95% confidence interval, 34%–99%).

Key Words: outbreak, measles, vaccine effectiveness, postexposure prophylaxis

Accepted for publication July 21, 2010.

From the *Epidemiological Surveillance Unit of Costa Ponent, Department of Health, Generalitat of Catalonia, Barcelona, Spain; †Epidemiology Service of Public Health Agency of Barcelona, Barcelona, Spain; ‡CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, Spain; §Department of Statistics and Operations Research, University Politècnica de Catalunya (UPC), Barcelona, Spain; ¶Vaccine Service, Department of Health, Generalitat of Catalonia, Barcelona, Spain; and ||Department of Public Health, School of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

Supported partially by CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) Spain, FEDER and AGAUR (expedient number 2009 SGR 42).

Address for correspondence: Irene Barrabeig, MD, Epidemiological Surveillance Unit of Costa Ponent, Department of Health, Generalitat of Catalonia, Av. de la Granvia, 8–10, 5th floor, 08902 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. E-mail: ibarrabeig@catsalut.cat.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's Web site (www.pidj.com).

DOI: 10.1097/INF.0b013e3181f7001c

Measles is a highly infectious disease that can cause widespread outbreaks. The most effective preventive measure is vaccination with 2 doses of the trivalent measles, mumps, and rubella (MMR) vaccine. Vaccine uptake of at least 95% with 2 doses of MMR is considered to be necessary to achieve elimination.¹

Although the objective of disease elimination in the European Region by 2010 was established, 120 outbreaks were reported in 2005 to 2008, 17 of which had more than 250 cases, and there were 25 deaths.²

If given within 72 hours of exposure to measles, immunization is the intervention of choice for the control of measles outbreaks in schools and child care centers.^{1,3} However, the studies on which this recommendation is based are old and difficult to replicate.^{4,5} More recent studies suggest that administering the MMR vaccine within 72 hours does not avoid the appearance of new cases.^{6,7}

In Catalonia, a region in the northeast of Spain, a measles outbreak occurred between August 2006 and June 2007 causing 381 cases, mainly in infants aged <15 months.⁸ The vaccination schedule at that time fixed the age of administration of 2 doses of vaccine at 15 months and 4 years. The objective of this study was to determine the vaccine effectiveness (VE) of the MMR vaccine as postexposure prophylaxis (PEP) in school children, taking into account different time periods from exposure to vaccination.

MATERIALS AND METHODS

We carried out a retrospective cohort study. The study population comprised children attending child-care centers and schools of the Barcelona-South Health Region (population 2,853,658 inhabitants) which a confirmed case of measles had attended during the infectious period.

A confirmed case of measles was a laboratory-confirmed case (positive serology for measles immunoglobulin M antibody by enzyme-linked immunosorbent assay testing or positive polymerase chain reaction for measles virus in urine sample) or a case that met the World Health Organization clinical case definition and was epidemiologically linked to a laboratory-confirmed case.

EFFECTIVENESS OF MEASLES VACCINATION FOR CONTROL OF EXPOSED CHILDREN

Irene Barrabeig, MD,* Ariadna Rovira, MD,*
Cristina Rius, PhD,†‡ Pilar Muñoz, PhD,†§ Nuria Soldevila, MD,†§
Joan Batalla, PhD,†¶ and Àngela Domínguez, PhD,†§||

Abstract: The effectiveness of measles vaccine for postexposure prophylaxis at educational centers was investigated. A total of 166 children who

An index case was the first case of measles in the classroom; a contact was a child who had shared the same classroom as the index case for at least 1 day during the infectious period of the index case (4 days before rash onset to 4 days after); a secondary case was a contact with rash onset 7 to 18 days after rash onset in the index case. Candidates for the intervention were susceptible contacts (who had not received either measles-containing vaccine or had not suffered measles); intervention time was the period between rash onset of the index case and the day of vaccination of the susceptible contact.

Cases were investigated by public health staff. Susceptible contacts were identified and PEP immunization was offered. Active surveillance of centers was performed to detect secondary cases.

A network of public health clinics that maintain written immunizations records provided the immunity status to the regional public health units (either measles vaccination status or history of measles disease).

We obtained the secondary attack rate (SAR). Taylor series 95% confidence intervals (CIs) were calculated around the relative risk, and then calculated the VE and its 95% CI using the SAR base on the methodology described by Orenstein et al.⁹ A multivariate analysis that used unconditional logistic regression was conducted. Analyses were performed using SPSS/PCv 18 and Epidat.

RESULTS

The contacts of 10 unvaccinated index cases (8 aged 6–14 months, and 2 aged 15 months–4 years) were included. The median infectious period in the classroom was 2 days (range, 1–4 days).

Exposed Contacts. In total, 166 children shared a classroom with the index cases, with a median age of 16.5 months (range, 6–47 months). The median class size was 14.5 children (range, 9–39). In all, 90 (54%) children had received 1 dose of MMR and 1 (1%) received 2 doses; 75 (45%) had received no dose nor had suffered measles.

Of the 75 candidates for the intervention, 25 contracted measles, of which 12 had received the vaccine as PEP. The median age of candidates was 12.2 months (range, 6–43 months).

Vaccine Effectiveness. Fifty-four susceptible contacts were vaccinated (72%). The median intervention time was 5 days (1–12 days).

The SAR among vaccinated children was 22% (12/54) compared with 62% (13/21) in unvaccinated children (relative risk, 0.4; 95% CI, 0.2–0.6). Among children who received the vaccine in ≤72 hours the SAR was 5.9% (1/17), with a VE of 90.5% (95% CI, 34%–99%) compared with unvaccinated children ($P < 0.001$). Administration of the vaccine was not effective in children who received the vaccine within 4 to 5 days of exposure (VE, 54%;

95% CI, 0%–81%), within 6 to 7 days (VE, 42%; 95% CI, 0%–73%) or later (Table 1). Neither age nor gender had any effect on the SAR (mentioned in Table, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/INF/A596>). Multivariate analysis showed that the only association was with the administration of the measles vaccine within 72 hours (mentioned in Table, Supplemental Digital Content 2, <http://links.lww.com/INF/A597>).

DISCUSSION

The results of this study show that 1 dose of MMR vaccine reduces the risk of measles when administered in the 3 first days after rash onset in the index case, with an effectiveness of 90.5% (95% CI, 34%–99%), and are consistent with the results of the 2 previously-mentioned studies^{4,5} and of a more recent one.¹⁰

Watson et al studied 4 susceptible members of the same family; 2 siblings received the vaccine a day after rash onset in the index case (3 days of exposure) and did not contract measles, whereas the 2 who were not vaccinated did contract the disease.⁴ In the second report, Ruuskanen et al⁵ evaluated the protective role of MMR administered during the 14 days after exposure among 5 school contacts. However, the time from exposure to vaccination was not detailed. Although the number of people included in these studies is low, in the most recent study by Sheppard et al, in which 82 susceptible contacts were vaccinated within 3 days of exposure, no secondary cases were identified and the effectiveness of PEP with the MMR was 100%.¹⁰

Other studies found no protection as King et al⁶ showing that the effectiveness conferred by MMR for PEP was negligible, but they could only administer the vaccine to 15 children, of which 9 were within 3 days after the onset of index case rash. This study can have an important memory bias because interviews were completed from 1 to 7 months after occurrence of illness. Moreover, authors suggest that these children had probably been exposed for 7 days before being vaccinated. Rice et al⁷ in the United Kingdom administered MMR to 4 children who had been in close contact during the entire coryzal period of 1 case in a nursery, and all 4 children developed measles. The small number of subjects in both studies makes generalization of the results difficult.

In our study, the number of children exposed (75) and vaccinated (54) was higher than those of other studies^{6,7} and showed that there were fewer cases in children vaccinated within 3 days than in unvaccinated children, and that in vaccinated children from day 4 onwards the point estimation of effectiveness was much lower, with a lower limit of nought.

For the implementation of the current recommendation of vaccination within 72 hours of exposure, 2 aspects have to be considered about the nature and timing of exposure. First of all, if the exposure has been continuous, it is not easy to determine when exactly it occurred. In field epidemiology, it is established the limit of 72 hours from the onset of rash in the index case. Second,

TABLE 1. Vaccination Status of Contacts, Secondary Attack Rate (SAR), and Vaccine Effectiveness (VE) According to Different Intervention Times in Educational Centers

Vaccination Status	No. Contacts	No. Secondary Cases	SAR (%)	RR (95% CI)	VE, % (95% CI)	P
Unvaccinated	21	13	61.9	1.0 (reference)	—	
Vaccinated	54	12	22.2	0.4 (0.2–0.6)	64.1 (34.5–80.3)	<0.001
≤3 d	17	1	5.9	0.1 (0.01–0.6)	90.5 (34.5–98.6)	<0.001
4–5 d	14	4	28.6	0.5 (0.2–1.1)	53.8 (0.0–81.1)	0.08
6–7 d	14	5	35.7	0.6 (0.3–1.3)	42.3 (0.0–73.5)	0.2
8–9 d	8	1	12.5	0.2 (0.03–1.3)	79.8 (0.0–96.9)	0.06
10–12 d	1	1	100.0	—	—	

RR indicates relative risk; CI, confidence interval.

compliance to the established period of time is difficult outside home. Even in an outbreak situation, when control measures are applied when a measles case is suspected (normally erythematous macular rash onset in a child with fever), and considering that children usually have fever 3 days before rash onset, and so are excluded from the educational center, the last exposure when the case is suspected is next to 72 hours. So, establishing vaccination of susceptible contacts in the centers cannot be achieved on the same day of the index case diagnosis. In this study, vaccination on the day after clinical suspicion was only achieved in 2 day-care centers (12 children) and only 17 of the 54 susceptible contacts were vaccinated within 72 hours. To carry out the intervention within the recommended time (72 hours), it is essential that the suspected case is reported urgently (less than 24 hours after the diagnosis), active surveillance is implemented and a close coordination between physicians and public health practitioners is held on.

Our results indicate that the recommendation of vaccinating susceptible exposed people in the first 72 hours should be continued. Vaccination of susceptible contacts acts in 2 ways. First, it provides direct immunity to the vaccinated person (avoiding secondary cases). Second, it increases herd immunity by increasing the proportion of immunized people, making transmission of the virus more difficult (avoiding tertiary and quaternary cases).

Although, unfortunately, herd immunity is no longer applicable once direct exposure occurs, the indirect benefit of measles vaccination in the community is clear, because disciplined use of measles vaccine can raise immunity levels above the threshold required to eliminate continued transmission in large populations.¹¹

In conclusion, measles vaccine administered within 72 hours can be effective in preventing measles in susceptible contacts. However, given the difficulty of carrying out vaccination within this time, achieving and maintaining high routine vaccination coverages from 12 months onwards is the essential strategy to avoid measles outbreaks.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the reporting physicians and public health practitioners of the Epidemiological Surveillance Units, of the Department of Health and Public Health Agency of Barcelona.

REFERENCES

1. Gershon AA. Measles virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2009:2229–2236.
2. Martin R, Eshevoi S, Jankovi D, et al. Progress toward measles elimination—European Region, 2005–2008. *MMWR*. 2009;58:142–145.
3. American Academy of Pediatrics. *2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009.
4. Watson GI. Protection after exposure to measles by attenuated vaccine without gamma globulin. *Br Med J*. 1963;1:860–861.
5. Ruuskanen O, Salmi TT, Halonen P. Measles vaccination after exposure to natural measles. *J Pediatr*. 1978;93:43–46.
6. King GE, Markowitz LE, Patriarca PE, et al. Clinical efficacy of measles vaccine during the 1990 measles epidemic. *Pediatr Infect Dis J*. 1991;10:883–887.
7. Rice P, Young Y, Cohen B, et al. MMR immunization after contact with measles virus. *Lancet*. 2004;363:569–570.
8. Domínguez A, Torner N, Barrabeig I, et al. Large measles outbreak in a community with high vaccination coverage. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1143–1149.
9. Orenstein WA, Bernier RH, Dondero TJ, et al. Field evaluation of vaccine efficacy. *Bull World Health Organ*. 1985;63:1055–1068.
10. Sheppard V, Forssman B, Ferson MJ, et al. The effectiveness of prophylaxis for measles contacts in NSW. *NSW Public Health Bull*. 2009;20:81–85.

11. Fine PE, Mulholland K. Community immunity. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit P, eds. *Vaccine*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2008:1573–1592.
-

4.4 Article 4

Títol: Results of the rubella elimination program in Catalonia (Spain), 2002-2011.

Autors: Irene Barrabeig, Núria Torner, Ana Martínez, Glòria Carmona, Pilar Ciruela, Joan Batalla, Josep Costa, Sergi Hernández, Lluís Salleras, Àngela Domínguez; Rubella Surveillance Group of Catalonia

Publicació: Hum Vaccin Immunother. 2013;9(3):642-8.

Factor d'impacte: 2,131

Quartil: Q2

Results of the rubella elimination program in Catalonia (Spain), 2002–2011

Irene Barrabeig,¹ Nuria Torner,^{1,2,3} Ana Martínez,¹ Gloria Carmona,¹ Pilar Ciruela,¹ Joan Batalla,^{1,3} Josep Costa,^{4,5} Sergi Hernández,¹ Luis Salleras,^{1,2,3} Angela Domínguez^{2,3,*} and the Rubella Surveillance Group of Catalonia

¹Agency of Public Health of Catalonia; Barcelona, Spain; ²Department of Public Health; University of Barcelona; Barcelona, Spain; ³CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP); Madrid, Spain; ⁴Microbiology Service, Hospital Clínic; Barcelona, Spain; ⁵CIBER Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD); University of Barcelona IDIBAPS; Barcelona, Spain

Keywords: rubella elimination, measles elimination, surveillance, sensitivity, positive predictive value, MMR vaccination

Abbreviations: CI, confidence interval; CRS, congenital rubella syndrome; d, days; h, hours; IgG, immunoglobulin G; IgM, immunoglobulin M; MMR, measles mumps and rubella vaccine; mo, months; PPV, positive predictive value; RT-PCR, reverse-transcription polymerase chain reaction; WHO, World Health Organization; y, years

Rubella is usually a mild disease with nonspecific symptoms, but can cause congenital rubella syndrome (CRS) when infection occurs during pregnancy. The objective of this study was to evaluate the sensitivity and positive predictive value of different data sources used for surveillance purposes in the Rubella Elimination Program of Catalonia between 2002 and 2011. The Urgent Notification to the Statutory Disease Reporting System, the Individualized Disease Reporting System, screening for other viruses included in the Measles Elimination Program, the Microbiological Reporting System and the Minimum Hospital Discharge Data were evaluated. 100 suspected cases of postnatal rubella and 6 suspected cases of CRS were detected. For postnatal rubella, Urgent Notification had the highest sensitivity (32.5%; 95% CI 18.6–49.1), followed by the Virus screening in Measles Elimination Program (25%; 95% CI 12.7–41.2). Virus screening in the Measles Elimination Program had the highest PPV (76.9%; 95% CI 46.1–94.9), followed by the Individualized Disease Reporting System (57.1%; 95% CI 28.9–82.3). For CRS cases, the Individualized Disease Reporting System had the highest sensitivity (100%, 95% CI 29.2–100) and the highest PPV (60%; 95% CI 14.7–100). Most confirmed postnatal cases (25 cases, 48.1%) were in the 25–44 y age group followed by the 15–24 y age group (11 cases, 21.2%). The highest values of sensitivity and PPV for the detection of confirmed cases corresponded to activities that were specifically introduced in the measles and rubella elimination programs.

Introduction

The Rubella virus is an enveloped RNA virus that belongs to the genera *Rubivirus* in the family *Togaviridae*. Postnatal rubella is usually a mild disease with nonspecific symptoms and is often difficult to diagnose clinically as it may be confused with other infections.^{1,2} Although many infections are subclinical, rubella virus infection is an important public health problem due to the teratogenic effects that may result from congenital infection, particularly when the infection occurs during the first trimester of pregnancy. Infection during the first month of pregnancy may cause miscarriage, fetal death, premature delivery and congenital rubella syndrome (CRS), which occurs in up to 85% of infants born to women infected during the first two months of pregnancy.^{3,4} About 112,000 cases of CRS occur each year worldwide.⁵ The prognosis of affected children varies and, therefore, the community and family consequences must be taken into account, because children may require significant special education, both

for single and multiple handicaps.² Birth defects characteristic of CRS can also occur for other reasons and correct classification of suspected CRS is based on laboratory results rather than the clinical presentation. The rubella virus is antigenically stable and, therefore, antigenic variation does not pose a risk in the use of the rubella vaccine for serological diagnoses.⁶

Because rubella and measles are vaccine-preventable diseases with an exclusively human reservoir, the viruses cannot survive in the environment and there are specific and sensitive techniques to diagnose cases. In 1998, the WHO European Region approved the aims of eliminating indigenous measles and controlling congenital rubella.⁷ In 2003, a plan focused on achieving these objectives by 2010 was approved. In 2005, most European countries had included the rubella vaccine in their immunization schedules and, because the prevention of rubella and measles depends on similar activities, a strategic plan for 2005–2010 was approved with the aims of eliminating endemic measles and endemic rubella and preventing CRS (< 1 case per 100,000 live births)

*Correspondence to: Angela Domínguez; Email: angela.dominguez@ub.edu
Submitted: 10/19/12; Accepted: 10/29/12
<http://dx.doi.org/10.4161/hv.23260>

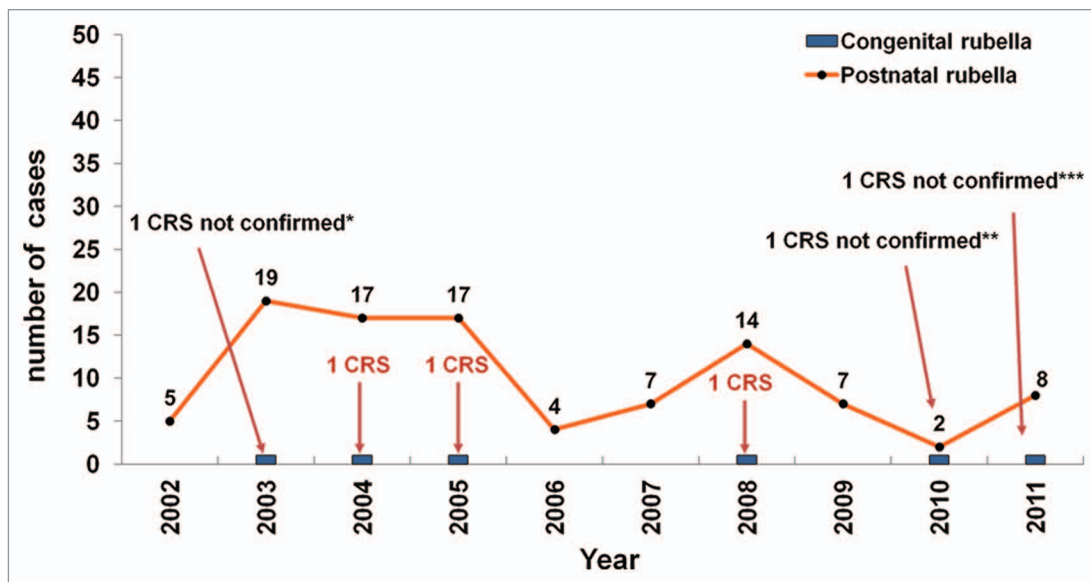


Figure 1. Reported cases of postnatal rubella and congenital rubella syndrome. Catalonia, 2002–2011. *Diagnosis was *Streptococcus agalactiae* infection. **Diagnosis was cytomegalovirus infection. ***IgM and RT-PCR for rubella virus were negative; unknown etiology.

by 2010. In July 2008 in Spain this strategic plan was approved as an extension to the measles elimination plan.⁸ In September 2010, the aims of the WHO European Region were postponed to 2015.^{9,10} In Catalonia (Spain) rubella vaccination at age 11 began in 1978, with a policy of double vaccination with the measles, mumps and rubella vaccine (MMR) at 12 mo with the rubella vaccine at 11 y for girls added from 1980. MMR vaccination at 15 mo and 11 y was introduced in 1988. To reduce the number of cohorts vaccinated with a single dose, the second dose of MMR was advanced to 4 y in 1998.¹¹ Finally, in 2008, after the appearance of an outbreak of measles that involved 381 cases between August 2006 and June 2007, mainly in children aged < 15 mo,¹² the first dose of MMR was changed back to 12 mo, because protection of babies due to passive immunity is shorter lasting in vaccinated mothers not exposed to measles.¹³ Therefore, people born after 1981 should have received two doses of MMR (one at 12 or 15 mo and another later in life), with an estimated coverage of 98% for the first dose¹⁴ and nearly 90% for the second dose.¹⁵ The Autonomous Government of Catalonia launched a program to eliminate indigenous measles in 1991 and, given the good results obtained, established a program for the elimination of rubella in 2002.¹⁶ The objective of this study was to evaluate the sensitivity and positive predictive value of different data sources used for surveillance of postnatal rubella and CRS in the context of THE Rubella Elimination Program.

Results

Between 2002 and 2012, 100 suspected cases of postnatal rubella and 6 suspected cases of CRS were detected (Fig. 1). For postnatal rubella, the source that detected the greatest number of suspected cases was the Urgent Notification to the Statutory Disease Reporting System (46 cases, 46%), followed by the

Microbiological Reporting System (26 cases, 26%). The sensitivity for these two data sources to detect confirmed cases was 32.5% (18.6–49.1) and 22.5% (10.8–38.5), respectively (Table 1). Virus screening in the Measles Elimination Program had the highest PPV (76.9%; 95% CI 46.1–94.9), followed by the Individualized Disease Reporting System (57.1%; 95% CI 28.9–82.3).

For CRS, the source which detected the greatest number of suspected cases was the Individualized Disease Reporting System (5 cases, 83%), with a sensitivity of 100% (95% CI 29.2–100). The Minimum Hospital Discharge Data detected one suspected case (17%), with a sensitivity of 0% (0–70.7). The highest PPV (60%; 95% CI 14.7–100) corresponded to the Statutory Disease Reporting System.

During the whole study period, 86% (86/100) of reported cases were laboratory tested, but after 2005 this proportion rose to 90.5% (38/42) (Fig. 2).

For all confirmed cases (laboratory confirmed cases and epidemiologically linked to a laboratory confirmed case), the greatest number of cases was in the 25–44 y age group (25 cases, 48.1%), followed by the 15–24 y age group (11 cases, 21.2%). One confirmed case was a pregnant women and 8 were related to contact with pregnant women (Table 2).

In 24 of the 52 postnatal confirmed rubella cases (46.2%), the source of infection was related to an imported origin, specifically Brazil (9 cases), Morocco (5 cases), Ecuador (3 cases), Portugal (2 cases) and Angola, Australia and Romania with 1 case each (Table 3). All these cases occurred in unvaccinated persons. In the other 28 confirmed cases, the origin could not be determined, but all were unrelated to any indigenous transmission chain; only 8 cases had received the vaccine (7 cases received one dose and 1 case received two doses).

Of the confirmed cases of CRS, 2 were related to temporary stays in Morocco and Poland, respectively, during pregnancy, but

Table 1. Postnatal and congenital rubella cases reported by different sources

Source	Postnatal rubella				Congenital rubella syndrome			
	Number of reported cases (%)	Number of laboratory confirmed cases	Sensitivity % (95% CI)	PPV % (95% CI)	Number of reported cases (%)	Number of laboratory confirmed cases	Sensitivity % (95% CI)	PPV % (95% CI)
Urgent Notification to the Statutory Disease Reporting System	46 (46%)	13	32.5 (18.6 – 49.1)	28.3 (16.0 – 43.4%)				
Individualized Disease Reporting System	14 (14%)	8	20.0 (9.1 – 35.6)	57.1 (28.9 – 82.3)	5 (83%)	3	100.0 (29.2 – 100)	60.0 (14.7 – 100)
Virus screening in Measles Elimination Program	13 (13%)	10	25.0 (12.7 – 41.2)	76.9 (46.1 – 94.9)				
Microbiological Reporting System	26 (26%)	9	22.5 (10.8 – 38.5)	34.6 (17.2 – 55.7)				
Minimum Hospital Discharge Data	1 (1%)	0	0.0 (0.0 – 0.09)	0.0 (0.0 – 97.5)	1 (17%)	0	0.0 (0.0 – 70.7)	0.0 (0.0 – 97.5)
Number of suspected cases (all sources)	100 (100%)	40			6 (100%)	3		

Catalonia, 2002- 2011. PPV: positive predictive value.

it was not possible to determine the country of origin in the third; in all three cases, the mother was unvaccinated.

Of the 86 cases of postnatal rubella with laboratory study, in 40 cases (46.5%) the diagnosis was rubella infection. Other etiologies were parvovirus B19 (2 cases), herpesvirus 6 (1 case) and cytomegalovirus (1 case); in 42 cases, the etiology was unknown.

Discussion

The main results of this study show that the rate of laboratory investigation of suspected cases of postnatal rubella and CRS is high in Catalonia and that it is important to combine different sources of data for surveillance of these diseases in the era of elimination.

The proportion of reported cases that were laboratory tested was 86% in the whole period and > 90% during the last six years of the program. These rates are higher than the 80% fixed as an indicator of quality for rubella surveillance.¹⁷

Although nearly 50% of suspected cases were detected by only one specific source (Urgent Notification to the Statutory Disease Reporting System) Rubella Elimination Program Urgent Notification) and 60% by both this source and the Individualized Disease Reporting System, these percentages must be considered clearly insufficient to achieve elimination of the disease, and shows that a comprehensive strategy is needed to achieve this goal, as no single data source is likely to be sufficient to convincingly document progress to rubella elimination.¹⁸⁻²⁰

For postnatal rubella, the highest PPV values corresponded to virus screening in the Measles Elimination Program (77%), suggesting this system is very efficient, because the majority of cases detected were confirmed cases. However, if we had considered

only this system, we would have missed 30 confirmed cases of postnatal rubella.

For CRS, the Individualized Statutory Disease Reporting System had a high PPV (60%), and therefore this source should be considered as very efficient in detecting true cases. In contrast, the Minimum Hospital Discharge Data had a PPV of 0%. Unlike postnatal rubella surveillance, which can easily be integrated with measles surveillance, CRS surveillance requires a specific system that can identify suspected cases in patients < 12 mo of age and therefore the Minimum Hospital Discharge Data must be included in the CRS control program.⁵ Even though this source was reviewed twice yearly, no confirmed cases were detected. We searched only for the codes 056.0 and 771.0 of the 9th International Classification of Diseases (congenital rubella and rubella with neurological complications). It would probably be a good idea to review other codes, such 743.30 (congenital cataracts) and 389.1 (hearing impairment) to improve the utility of this data source.

Another important finding was that the 15–44 y age group had the highest frequency of confirmed cases (71.2%). There were more males than females in this age group and this may reflect the fact that the rubella vaccine was introduced earlier in females than in males in Catalonia,²¹ although males infected by the rubella virus probably had contacts with females of a similar age and, therefore, a susceptible pregnant woman might be exposed to the virus. Thus, to reduce the number of susceptible subjects and the continuing circulation of the virus, it is important not only that any contact with the health system should be used to vaccinate females of childbearing age,²² but also that adult males should receive the MMR vaccine when evidence of immunity against rubella is not provided.²³

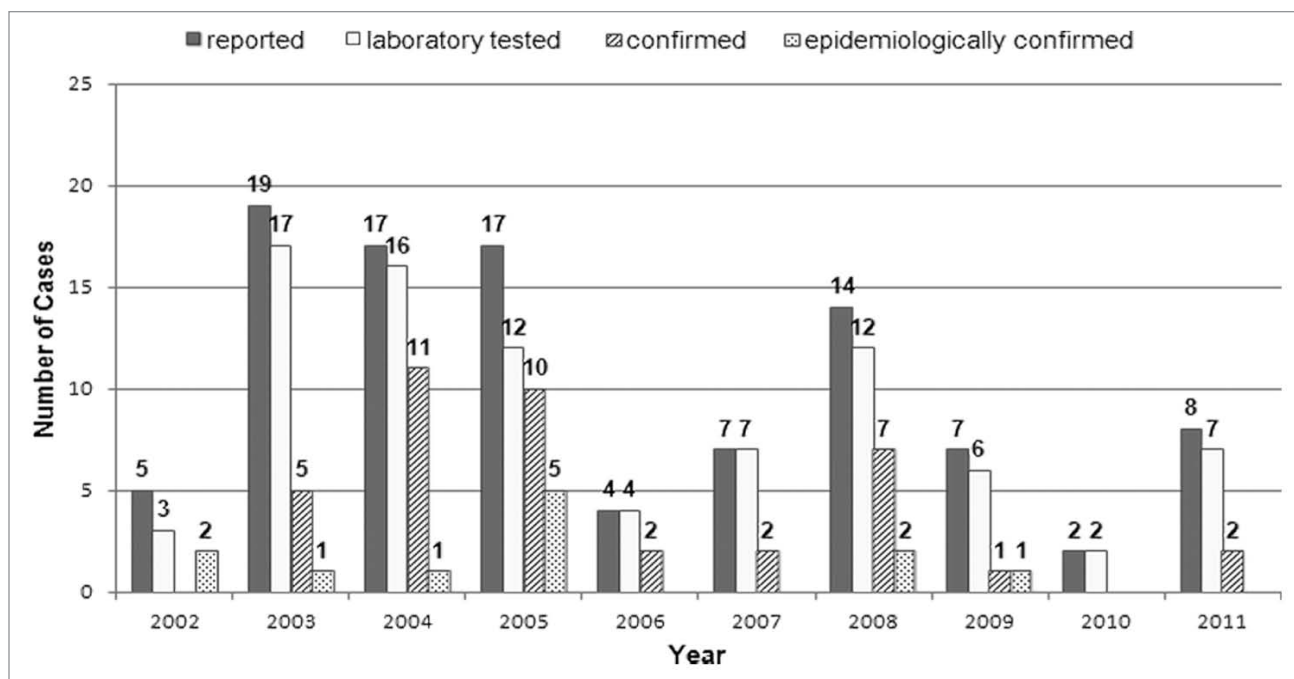


Figure 2. Evolution of reported cases of postnatal rubella. Catalonia, 2002- 2011.

Table 2. Distribution of reported postnatal rubella cases by age groups

Age	Reported cases			Laboratory-confirmed cases			All confirmed cases *		
	Male n (%)	Female n (%)	Total n (%)	Male n (%)	Female n (%)	Total n (%)	Male n (%)	Female n (%)	Total n (%)
< = 15 mo	11 (23.9%)	8 (14.8%)	19 (19.0%)	1 (5.0%)	0 (0%)	1 (2.5%)	5 (18.5%)	0 (0%)	5 (9.6%)
16 mo – 4 y	7 (15.2%)	9 (16.7%)	16 (16.0%)	2 (10.0%)	2 (10.0%)	4 (10.0%)	2 (7.4%)	4 (16.0%)	6 (11.5%)
5 – 14 y	3 (6.5%)	4 (7.4%)	7 (7.0%)	3 (15.0%)	2 (10.0%)	5 (12.5%)	3 (11.1%)	2 (8.0%)	5 (9.6%)
15 – 24 y	6 (13.1%)	10 (18.5%)	16 (16.0%)	2 (10.0%)	6 (30.0%)	8 (20.0%)	4 (14.8%)	7 (28.0%)	11 (21.2%)
25 – 44 y	15 (32.6%)	23 (42.6%)	38 (38.0%)	11 (55.0%)	10 (50.0%)	21 (52.5%)	13 (48.1%)	12 (48.0%)	25 (48.1%)
> 44 y	4 (8.7%)	0 (0.0%)	4 (4.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	0 (0.0%)	0 (0%)	0 (0%)
Total	46 (100%)	54 (100%)	100 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	40 (100%)	27 (100%)	25 (100%)	52** (100%)

Catalonia, 2002- 2011. * Laboratory confirmed cases and cases epidemiologically linked to a laboratory confirmed case.

** 9 confirmed cases (17.3%) were associated with pregnancy (1) or related to contact with pregnant women.

The origin of imported cases was determined in only 47% of cases, a rate clearly lower than the target of 80% established as an indicator of quality for rubella surveillance activities in the context of an elimination program.¹⁷ Efforts are needed to improve this rate, and sequencing of nucleic acid amplified directly from samples or from tissue culture might provide useful information on the origin of imported cases.²⁴⁻²⁶

Confirmed cases where the country of origin was known mainly came from Brazil and Morocco, in agreement with the

results obtained in a previous seroepidemiological study in a representative sample of pregnant women in Catalonia which showed that, in immigrant women, the prevalence of women susceptible to rubella was higher than that of indigenous women and that the majority of immigrant women susceptible to rubella infection came from South America and Africa.²⁷ The results are also similar to those obtained by Vargas-Leguás et al. in a seroepidemiological study in patients attended in a Catalan hospital.²⁸ Most confirmed cases of postnatal rubella and all CRS cases

Table 3. Distribution of confirmed cases of postnatal rubella and congenital rubella syndrome according to country of origin, age and immunization status

Country of origin	Number of cases	Age	MMR Vaccination	
Postnatal rubella				
Australia	1			
Romania	1			
Morocco	5	0–4 y	3	
Ukraine	2	5–14 y	3	
Ecuador	3	15–24 y	5	
Portugal	2	25–44 y	13	
Angola	1	All ages	24	
Brazil	9			
Total	24			
Congenital rubella				
Unknown origin:	28	< 15 mo	4	
Unrelated to indigenous transmission chain		15 mo–4 y	4	
		5–14 y	2	8* Vaccinated (15.4%)
		15–24 y	6	20 Unvaccinated
		25–44 y	12	
		All ages	28	
Congenital rubella				
Related to temporary stay in Morocco and Poland during pregnancy	2	Born to 19 and 24 y old mothers, respectively	Unvaccinated mothers	
Unknown origin	1	Born to 29 y old mother		

Catalonia, 2002– 2011. * 7 had received one dose of vaccine and 1 two doses.

occurred in unvaccinated people, as shown in other European studies.^{20,29–31}

Laboratory confirmation is a very important component of any elimination program.^{32–34} Each suspected vaccine failure requires laboratory confirmation to maintain reliable surveillance and control and establish the specific etiology of the disease. However, unfortunately, this is not always possible. Serological studies were not possible in 12 confirmed cases of postnatal rubella and epidemiological investigation of the cases demonstrated their link to laboratory- confirmed cases, and therefore, showed they were confirmed cases. Surveillance of each suspected case is essential to provide evidence that no endemic transmission of rubella virus has occurred.^{25,35}

Because the clinical signs of rubella are highly non-specific, etiological agents others than rubella virus were detected in suspected cases, as reported by other authors.³⁶

The number of rubella cases (both postnatal and CRS) in Catalonia during the study period was low and limited to undervaccinated subjects. The fact that these outbreaks have not resulted in the spread of sustained transmission outside the unvaccinated groups suggests that immunization coverage in the general population has been sufficient to prevent spread.³⁷ However, to maintain adequate vaccine coverage and avoid pockets of susceptible individuals, health care providers and public health professionals should make efforts to ensure that all people without documented evidence of rubella immunization receive at least one dose (and preferably two doses separated by ≥ 28 d) of MMR vaccine.¹⁶ Because pockets of endemic transmission pose risk beyond national borders,^{37–39} special efforts should be made in immigrants and travelers, as currently recommended in Catalonia and by Spanish experts.^{16–40}

Although large measles outbreaks have occurred in Catalonia,^{12,41} no large rubella outbreaks have been detected and no endemic transmission has occurred. The fact that the herd immunity threshold needed to interrupt rubella transmission is 83–85%, compared with 92–94% for measles, may explain the different behavior observed for the two diseases.⁴²

In conclusion, this study shows that Urgent Notification to the Statutory Disease Reporting System introduced when the Rubella Elimination Program of Catalonia was launched, was the most important source of data in detecting true cases of postnatal rubella and that the highest PPV was obtained by the virus screening in the Measles Elimination Program. Other data sources that were not specifically included in the rubella or measles elimination programs had lower sensitivities and PPV. Because postnatal rubella is usually a mild disease with non-specific symptoms, specific surveillance activities must be performed to maintain adequate surveillance of the disease.

Material and Methods

Study design and subjects. The study period was January 2002 to December 2011. The study was performed in Catalonia, a region in the northeast of Spain with more than 7.5 million inhabitants, of whom around 15% are immigrants.

Case definitions. A suspected case of postnatal rubella was defined as acute onset of generalized maculopapular rash, temperature $> 37^\circ\text{C}$, arthralgia, arthritis, lymphadenopathy or conjunctivitis. A confirmed case of postnatal rubella was defined as a suspected case with or without symptoms with laboratory

evidence of rubella infection confirmed by one or more of the following tests: isolation of rubella virus, detection of rubella-virus specific nucleic acid by amplification techniques (RT-PCR), positive serologic test for rubella immunoglobulin M (IgM) antibody, or significant rise between acute-and convalescent-phase titers in serum rubella immunoglobulin G (IgG) antibody level by any standard serologic assay. Alternatively, a suspected case that was epidemiologically linked to a laboratory-confirmed case was also considered a confirmed case.

A suspected case of CRS was defined as an infant with one or more of the following clinical findings: cataracts, congenital glaucoma, congenital heart disease, hearing impairment, pigmentary retinopathy, purpura, hepatosplenomegaly, jaundice, microcephaly, developmental delay, meningoencephalitis or radiolucent bone disease. A confirmed case of CRS was defined as a suspected case with laboratory evidence of CRS infection demonstrated by one or more of the following tests: isolation of rubella virus; detection of rubella-virus specific nucleic acid by amplification techniques, detection of rubella-specific (IgM) antibody, or infant rubella antibody level that persisted at a higher level and for a longer period than expected from passive transfer of maternal antibody or recent immunization.

An imported case was defined as a case in which rubella resulted from exposure to rubella virus outside Catalonia during 14–23 d before rash onset, or rash began within 23 d of entering Catalonia, or was not related to the transmission chain of an indigenous case.

Laboratory analyses. Serological analyses were performed at the Microbiology Laboratory, Hospital Clinic of Barcelona and RT-PCR analysis in CRS suspected cases was performed at the National Center of Microbiology, Majadahonda (Madrid).

Data sources. The data sources used were: Urgent Notification to the Statutory Disease Reporting System, the Individualized Disease Reporting System, screening for other viruses included in the Measles Elimination Program, the Microbiological Reporting System and the Minimum Hospital Discharge Data. The Urgent Notification to the Statutory Disease Reporting System is a component of the Statutory Disease Reporting System that was introduced in the Rubella Elimination Program launched by the Autonomous Government of Catalonia: all suspected cases of postnatal rubella and CRS must be reported telephonically by physicians (whether public or private) within 24 h to the Epidemiological Surveillance Units of the Department of Health. The Individualized Disease Reporting System obliges all public and private physicians in Catalonia to send a report of all suspected cases of postnatal rubella and CRS (according to the standard case definition), including patient demographic and epidemiological data to the Department of Health. Virus screening in the Measles Elimination Program allows IgM specific measles antibody determination in any cases of rash with fever.

Cases in which measles was ruled out were tested for rubella virus, herpesvirus 6, cytomegalovirus and parvovirus B19. The Microbiological Reporting System is a voluntary system participated in by 50 centers representing 84% of public hospital beds. Each week, participant laboratories report the number and characteristics of specific microbiological agents of special interest to public health services. The Minimum Hospital Discharge Data provides information on the discharge records for cases of rubella or rubella-related disease and CRS (International Classification of Diseases, 9th revision codes 056.0 [rubella with neurological complications], and 771.0 [congenital rubella]). This source was reviewed twice yearly.

Statistical analysis. The sensitivity of the different sources of data was calculated as the proportion of all laboratory confirmed cases detected by the system. The PPV was calculated as the proportion of suspected cases detected by the system that were laboratory confirmed cases. The 95% confidence intervals were calculated by the exact binomial method. The analysis was performed using the SPSS v18.0 statistical package for windows (SPSS; Chicago, USA) and the R v2.14.1 statistical software.

Disclosure of Potential Conflicts of Interest

No potential conflicts of interest were disclosed.

Acknowledgments

We thank Dr Fernando de Ory, Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III) for support in CRS confirmation, the physicians and microbiologists that have reported cases, the staff of the regional units of epidemiological surveillance of Public Health Agency of Catalonia and the Public Health Agency of Barcelona for their support in the epidemiological investigation of cases, and the staff of the Catalan Health Service for providing the information of the Minimum Hospital Discharge Data.

The other members of the Rubella Surveillance Working Group of Catalonia are: Miquel Alsedà, Josep Álvarez, César Arias, Antoni Artigues, Pilar Jorgina Balañà, Neus Camps, Mónica Carol, Maria Company, Nuria Follia, Pere Godoy, Conchita Izquierdo, Sofia Minguell, Ignasi Parrón, Elsa Plasencia, Ana Rodés, Ariadna Rovira, Laura Ruiz, M Rosa Sala, Roser Torra, Luis Urbiztondo (Agency of Public Health of Catalonia), Joan Caylà, Sara Lafuente, Cristina Rius, Cecilia Tortajada (Agency of Public Health of Barcelona) and Teresa Salas (Catalan Service of Health).

Funding

This study was partially supported by the Catalan Agency for the Management of Grants for University Research (AGAUR Grant number 2009/ SGR 42) and CIBERESP (expedient number CB06/02/0076, Instituto de Salud Carlos III).

References

- Hobman T, Chanter J. Rubella virus. In: Knipe DM, Howley PM. *Fields Virology*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer 2007:1069-100.
- Cooper LZ. The burden of congenital rubella syndrome. In: de Quadros CA, ed. *Vaccines. Preventing Disease & Protecting Health*. Washington: Pan American Health Organization, 2004:53-64.
- Gershon AA. Rubella virus (German measles). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010: 2127-32.
- American Academy of Pediatrics. Rubella. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012: 629-34.
- Goodson JL, Chu SY, Rota PA, Moss WJ, Featherstone DA, Vijayaraghavan M, et al. Research priorities for global measles and rubella control and eradication. *Vaccine* 2012; 30:4709-16; PMID:22549089; <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.04.058>.
- Banatvala JE, Brown DW. Rubella. *Lancet* 2004; 363:1127-37; PMID:15064032; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15897-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15897-2).
- World Health Organization. *Eliminating measles and rubella and preventing congenital rubella*. WHO European Region Strategic Plan 2005-2010. Geneva, 2005.
- Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Guidelines for the surveillance of rubella and congenital rubella syndrome [Spanish]. Available at <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles/vacunacion/Protocoloeliminacionrubeola.pdf>. Accessed on September 16, 2012.
- World Health Organization. Controlling rubella and preventing congenital rubella syndrome – global progress, 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2010; 85:413-8; PMID:20949700.
- World Health Organization. *Global measles and rubella. Strategic Plan 2012-2020*. Geneva: World Health Organization, 2012.
- Domínguez A, Vidal J, Plans P, Carmona G, Godoy P, Batalla J, et al. Measles immunity and vaccination policy in Catalonia. *Vaccine* 1999; 17:530-4; PMID:10075158; [http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X\(98\)00230-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X(98)00230-8).
- Domínguez A, Torner N, Barrabeig I, Rovira A, Rius C, Caylà J, et al.; Working Group for the Study of the Measles Outbreak in Catalonia. Large outbreak of measles in a community with high vaccination coverage: implications for the vaccination schedule. *Clin Infect Dis* 2008; 47:1143-9; PMID:18823269; <http://dx.doi.org/10.1086/592258>.
- Borràs E, Urbiztondo L, Costa J, Batalla J, Torner N, Plasencia A, et al.; Working Group for the Study of Measles Immunity in Children. Measles antibodies and response to vaccination in children aged less than 14 months: implications for age of vaccination. *Epidemiol Infect* 2012; 140:1599-606; PMID:22074684; <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268811002184>.
- Borràs E, Domínguez A, Batalla J, Torner N, Cardenosa N, Nebot M, et al. Vaccination coverage in indigenous and immigrant children under 3 years of age in Catalonia (Spain). *Vaccine* 2007; 25:3240-3; PMID:17320249; <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.01.026>.
- Salleras L, Domínguez A, Torner N. Confirmed interruption of indigenous measles transmission in Catalonia, Spain. *Euro Surveill* 2001; 6:113-7; PMID:12631955.
- Department of Health. *The elimination of rubella in Catalonia by the year 2005*. [Catalan]. Barcelona: Generalitat of Catalonia 2002.
- World Health Organization. *Surveillance Guidelines for measles, rubella and congenital rubella in the WHO European Region*. Copenhagen 2009.
- Zimmerman LA, Muscat M, Jankovic D, Goel A, Bang H, Khetisuriani N, et al. Status of rubella and congenital rubella syndrome surveillance, 2005-2009, the World Health Organization European Region. *J Infect Dis* 2011; 204(Suppl 1):S381-8; PMID:21666188; <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jir104>.
- Reef SE, Redd SB, Abernathy E, Kutty P, Icenogle JP. Evidence used to support the achievement and maintenance of elimination of rubella and congenital rubella syndrome in the United States. *J Infect Dis* 2011; 204(Suppl 2):S593-7; PMID:21954252; <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jir420>.
- Muscat M, Zimmerman L, Bacci S, Bang H, Glismann S, Molbak K, et al.; EUVAC.NET group. Toward rubella elimination in Europe: an epidemiological assessment. *Vaccine* 2012; 30:1999-2007; PMID:22178098; <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.12.016>.
- Domínguez A, Plans P, Costa J, Torner N, Cardenosa N, Batalla J, et al. Seroprevalence of measles, rubella, and mumps antibodies in Catalonia, Spain: results of a cross-sectional study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25:310-7; PMID:16786377; <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-006-0133-z>.
- Bechini A, Boccalini S, Tiscione E, Pesavento G, Mannelli F, Peruzzi M, et al. Progress towards measles and rubella elimination in Tuscany, Italy: the role of population seroepidemiological profile. *Eur J Public Health* 2012; 22:133-9; PMID:20880991; <http://dx.doi.org/10.1093/eurpub/ckj134>.
- Andrus JK, de Quadros CA, Solórzano CC, Periago MR, Henderson DA. Measles and rubella eradication in the Americas. *Vaccine* 2011; 29(Suppl 4):D91-6; PMID:22185837; <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.04.059>.
- Icenogle JP, Frey TK, Abernathy E, Reef SE, Schnurr D, Stewart JA. Genetic analysis of rubella viruses found in the United States between 1966 and 2004: evidence that indigenous rubella viruses have been eliminated. *Clin Infect Dis* 2006; 43(Suppl 3):S133-40; PMID:16998772; <http://dx.doi.org/10.1086/505945>.
- Castillo-Solórzano C, Reef SE, Morice A, Andrus JK, Ruiz Matus C, Tambini G, et al. Guidelines for the documentation and verification of measles, rubella, and congenital rubella syndrome elimination in the region of the Americas. *J Infect Dis* 2011; 204(Suppl 2):S683-9; PMID:21954267; <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jir471>.
- WHO. Standardization of the nomenclature for genetic characteristics of wild-type rubella viruses. *Wkly Epidemiol Rec* 2005; 80:126-32; PMID:15850226.
- Domínguez A, Plans P, Espuñes J, Costa J, Torner N, Cardenosa N, et al. Rubella immune status of indigenous and immigrant pregnant women in Catalonia, Spain. *Eur J Public Health* 2007; 17:560-4; PMID:17442703; <http://dx.doi.org/10.1093/eurpub/ckm034>.
- Vargas-Leguías H, Campins Martí M, Juste Sánchez C, Martínez Gómez X, Hermosilla Pérez E, Cabero Roura L. Rubella susceptibility of immigrant pregnant women in Catalonia. *Med Clin (Barc)* 2009; 132:344-7; PMID:19268322.
- Kasper S, Allerberger F, Aberle S, Holzmann H, Redlberger M, Daghofer E, et al. Rubella in Austria 2008-2009: no longer a typical childhood disease. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:448-52; PMID:20032808; <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e3181cc3db6>.
- Canepa P, Valle L, Cristina E, De Florentiis D, Parodi V, Banfi F, et al. Role of congenital rubella reference laboratory: 21-months-surveillance in Liguria, Italy. *J Prev Med Hyg* 2009; 50:221-6; PMID:20812517.
- Berger BE, Omer SB. Could the United States experience rubella outbreaks as a result of vaccine refusal and disease importation? *Hum Vaccin* 2010; 6:1016-20; PMID:21150305; <http://dx.doi.org/10.4161/hv.6.12.13398>.
- Bellini WJ, Icenogle JP. Measles and rubella virus. In: Versalov J, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 10th ed. Washington: American Society of Microbiology, 2011: 1372-87.
- Rota PA, Brown KE, Hübschen JM, Muller CP, Icenogle J, Chen MH, et al. Improving global virologic surveillance for measles and rubella. *J Infect Dis* 2011; 204(Suppl 1):S506-13; PMID:21666207; <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jir117>.
- Bispo de Filippis AM, Icenogle J, Matus CR, Andrus JK. Enhanced laboratory surveillance for the elimination of rubella and congenital rubella syndrome in the Americas. *J Infect Dis* 2011; 204(Suppl 2):S652-8; PMID:21954262; <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jir405>.
- Tipples GA. Rubella diagnostic issues in Canada. *J Infect Dis* 2011; 204(Suppl 2):S659-63; PMID:21954263; <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jir430>.
- Davidkin I, Valle M, Peltola H, Hovi T, Paunio M, Roivainen M, et al. Etiology of measles- and rubella-like illnesses in measles, mumps, and rubella-vaccinated children. *J Infect Dis* 1998; 178:1567-70; PMID:9815205; <http://dx.doi.org/10.1086/314513>.
- Macey JF, Tam T, Lipskie T, Tipples G, Eisbrenner T. Rubella elimination, the Canadian experience. *J Infect Dis* 2011; 204(Suppl 2):S585-92; PMID:21954251; <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jir406>.
- Song N, Gao Z, Wood JG, Hueston L, Gilbert GL, MacIntyre CR, et al. Current epidemiology of rubella and congenital rubella syndrome in Australia: progress towards elimination. *Vaccine* 2012; 30:4073-8; PMID:22554644; <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.04.025>.
- Carnicer-Pont D, Peña-Rey I, Martínez V, de Ory F, Domínguez A, Torner JA, et al. Eliminating congenital rubella syndrome in Spain: does massive immigration have any influence? *Eur J Public Health* 2008; 18:688-90; <http://dx.doi.org/10.1093/eurpub/ckn098>.
- Salleras L, Campins M, Castrodezaq J, Domínguez A, Fernández-Crehuet S, Fernández S, et al. Vaccination calendar in adolescents and adults recommended by the Spanish Society of Preventive Medicine, Public Health and Hygiene (consensus 2009). *Vacunas* 2010; 11(Suppl 2):204-15.
- Torner N, Anton A, Barrabeig I, Lafuente S, Parrón I, Arias C, et al. Epidemiology of two large measles virus outbreaks in Catalonia: what a difference the month of administration of the first dose of vaccine makes. *Hum Vaccin*. In press.
- Fine PEM, Mulholland K. Community immunity. In: Plotkin SA, Orenstein W, Offit P, eds. *Vaccines* 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 2008: 1573-92.

4.5 Article 5

Títol: Viral etiology of mumps-like illnesses in suspected mumps cases reported in Catalonia, Spain.

Autors: Irene Barrabeig, Josep Costa, Ariadna Rovira, M Angeles Marcos, Ricard Isanta, Rubén López-Adalid, Ana Cervilla, Núria Torner, Àngela Domínguez.

Publicació: Hum Vaccin Immunother. 2015;11(1):282-7

Factor d'impacte: 2,146

Quartil: Q2

Viral etiology of mumps-like illnesses in suspected mumps cases reported in Catalonia, Spain

Irene Barrabeig¹, Josep Costa^{2,3}, Ariadna Rovira¹, M Angeles Marcos⁴, Ricard Isanta², Rubén López-Adalid², Ana Cervilla², Nuria Torner^{1,5,6}, and Angela Domínguez^{5,6}

¹Epidemiological Surveillance Unit of Health Region, Barcelona-South; Public Health Agency of Catalonia; Hospitalet de Llobregat; Spain; ²Microbiology Service (CDB) Hospital Clínic; Barcelona, Spain; ³CIBERehd IDIBAPS; Barcelona, Spain; ⁴Barcelona Center for International Health Research (CRESIB; Hospital Clínic; University of Barcelona; Barcelona); Barcelona, Spain; ⁵CIBER Epidemiología y Salud Pública; Carlos III Institute of Health; Madrid, Spain; ⁶Department of Public Health; University of Barcelona; Barcelona, Spain

Keywords: mumps virus, parotitis, suspected cases, laboratory diagnosis, MMR vaccine, sample collection timing

Abbreviations: AdV, adenovirus; cDNA, complementary deoxyribonucleic acid; d, day; DNA, deoxyribonucleic acid; EBV, Epstein-Barr Virus; EV, enterovirus; PIV, parainfluenza virus; InV, influenza virus; InVA, influenza virus type A; MMR vaccine, measles, mumps and rubella vaccine; mo, month; RNA, ribonucleic acid; RT-PCR, reverse-transcriptase polymerase chain reaction; RSV, respiratory syncytial virus; RSVA, respiratory syncytial virus type A; RV, rhinovirus; SH gene, small hydrophobic gene; WHO, World Health Organization; y, year

We investigated the etiology of reported sporadic suspected mumps cases with a negative RT-PCR result for the mumps virus in the Barcelona-South region in 2007–2011. Samples from mumps virus-negative patients presenting unilateral or bilateral parotitis or other salivary gland swelling were tested for Epstein-Barr virus (EBV) by real-time PCR and for respiratory viruses by two multiplex-PCR-based assays to detect parainfluenza virus (PIV) 1–4, influenza virus (InV) A, B and C, respiratory syncytial virus (RSV), enterovirus, coronavirus 229E, coronavirus OC43, and rhinovirus. 101 samples were analyzed in persons aged 8 months to 50 years. Oral samples were collected on the first day of glandular swelling in 53 patients (52.5%), and on the first two days in 74 patients (73.3%). Viruses were detected in 52 (51.5%) of samples: one virus (25 EBV, 8 PIV3, 4 adenovirus, 4 PIV2, 1 PIV1, 1 InVA, and 1 enterovirus) was detected in 44 patients (84.6%), two viruses in 7 patients, and three viruses in one patient. In 58 patients (57.5%) whose sample was collected in the first 2 days after onset of parotitis and had received two doses of MMR vaccine and in 15 patients (14.8%) whose sample was collected on the first day, it is very likely that the cause was not the mumps virus. This would mean that 72.3% (73/101) of the reported sporadic suspected mumps cases were not mumps cases. The timing of oral-sample collection is crucial to correctly interpret the negative results for mumps virus RNA, especially when suspected cases occur in vaccinated persons.

Introduction

Mumps is an acute generalized infection caused by a virus of the *Rubulavirus* genus of the *Paramyxoviridae* family. Infection occurs mainly in school-aged children and adolescents and the most prominent clinical manifestation is nonsuppurative swelling and tenderness of the salivary glands, with one or both parotid glands involved in most cases.¹

The mumps virus is the only cause of epidemic parotitis in humans. As in other viral infections, mumps is usually more severe after puberty than in children.¹ Complications are uncommon and include orchitis (15–30%) and, less frequently, oophoritis, mastitis, pancreatitis, meningitis, encephalitis, myocarditis, nephritis and permanent hearing impairment.²

Some epidemiological studies suggest that mumps presents interepidemic periods of approximately 3 y^{3–5} and seasonality has

been observed in temperate zones, with a peak incidence in winter and spring.²

By the end of 2006, 112 of the 193 WHO member states included the mumps vaccine in their national immunization schedules and the incidence of mumps has dropped markedly in countries where high levels of vaccine coverage have been maintained.⁶

In Catalonia, mumps vaccination was introduced in 1980 with one dose of the measles, mumps, rubella vaccine (MMR) at 12 mo of age. In 1988, the first dose was moved to 15 mo and a second dose was introduced at 11 y. To reduce the number of cohorts vaccinated with a single dose, the second dose of MMR was advanced to 4 y in 1998 and the first dose was changed back to 12 mo. A program aimed at eliminating indigenous mumps by the end of 2010, with enhanced disease surveillance reinforced by laboratory confirmation using a PCR test, was implemented.⁷

*Correspondence to: Irene Barrabeig; Email: ibarrabeig@catsalut.cat
Submitted: 07/02/2014; Accepted: 07/12/2014; Published Online: 08/28/2014
<http://dx.doi.org/10.4161/hv.36165>

Cases with a negative laboratory result for mumps are usually classified as suspected cases of mumps, and a differential diagnosis with other infectious agents is not routine. Parotitis may be caused by the parainfluenza virus (PIV), Epstein-Barr virus (EBV), influenza virus (InV), rhinovirus, adenovirus or other viruses in addition to noninfectious causes such as drugs, immunologic diseases or obstruction of the salivary tract.^{8,9}

The objective of this study was to investigate the possible infectious etiology of sporadic suspected cases of mumps with a negative mumps PCR result between 2007 and 2011.

Results

Patient characteristics

Study cases ranged in age from 8 mo to 50 y (median 6 y), and 64% were male. Parotitis was the presenting symptom in 99% of cases, and other salivary gland involvement in 1%. Most patients (87%) presented unilateral swelling lasting a mean of 4.3 days SD (\pm 1.8 d). Fever ($>38^\circ\text{C}$) was observed in 33.7% (34) of cases. No case presented complications or hospitalizations. A total of 88% (89/101) of cases had received MMR vaccination (27% one dose and 73% two doses). Only one case had received one of the two doses with a MMR vaccine containing the Rubini strain; the rest had received vaccines containing the Jeryl Lynn strain.

Table 1 shows the demographic and clinical characteristics and the vaccination status of study patients. One or more study virus was detected in 51.5% of cases. No statistically significant differences were observed in patients according to whether they had a positive or negative result for the study viruses.

Viruses detected

A total of different 15 viruses were detected in 52 (51.5%) oral samples collected. One virus (25 EBV, 8 PIV-3, 4 adenovirus, 4 PIV2, 1 PIV1, 1 InVA, and 1 enterovirus) was found in 84.6% (44) of samples with a positive result, two viruses in 7 samples, and three viruses in one sample (Fig. 1).

Virus detection was non-significantly lower in the typical mumps season (January to May) than in the remaining months (47.7% and 54.4%, respectively) ($P = 0.6$) (Fig. 2).

Table 2 summarizes the characteristics of patients with a positive result for viruses. EBV was the most frequently detected virus (24.8%). Most cases were male (72%), with a median age of 6 y (range 1–38 y). Thirteen of the 21 patients (52%) had received two doses of MMR vaccine. Unilateral salivary gland swelling was the most frequent presentation (76%). No seasonal pattern was observed.

PIV3 and PIV2 were detected in 8% and 4% of patients, respectively. The median age of children with PIV2 infection was higher than in children with PIV3 infection (9 y vs 4 y). Both infections presented unilateral swelling and seasonality.

Timing of oral sample collection

The median time from symptom onset to collection of oral swabs was 1 d (range 1 to 8 d). In 52.5% (53) of patients, the oral sample was collected on the first day after the swelling and in 73.3% (74) on the first 2 days. Of the viruses detected, 52.7% (39/74) corresponded to samples collected in the 2 first days and 41% (11/27) to samples collected later (3–8 d), but the difference was not statistically significant ($P = 0.4$) (Table 3).

Discussion

Our results show that viruses other than the mumps virus were detected in 51.5% (95% CI: 41.7–61.2%) of reported cases of suspected mumps cases. In this type of case, the other viruses detected may be the cause of parotitis or may be co-circulating viruses in patients with mumps virus infection.

As reported by other authors,^{10–12} EBV was the most frequently detected virus (24.8%), followed by PIV 3 and 2, and adenovirus. These viruses have been implicated as a cause of parotitis in other studies based on serological findings or isolation of the virus.^{12–14}

The timing of the sample collection and the MMR vaccination status are useful to evaluate the likelihood that a suspected sporadic case of mumps without laboratory confirmation is really a case of mumps or not.

Information on the timing of sample collection is crucial to the correct interpretation of the results of laboratory tests. RT-PCR is the most sensitive test for the mumps virus in oral

Table 1. Patient characteristics of sporadic suspected cases of parotitis according to viral screening of salivary samples. Barcelona-South Health Region, 2007-2011

	All patients (n = 101)	Virus detected (n = 52)	No virus detected (n = 49)	P
Median Age (Range)	6 y (8 mo-50 y)	5.5 y (8 mo-38 y)	6 y (1-50 y)	0.3
Male sex, No. (%)	65 (64.4%)	32 (61.5%)	33 (67.3%)	0.7
Unilateral mumps or other salivary gland, No. (%)	88 (87%)	43 (82.7%)	45 (91.8%)	0.2
Fever, No. (%)	34 (33.7%)	21 (40.4%)	13 (26.5%)	0.2
Prodromal Symptoms, No. (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	—
Complications, No. (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	—
Vaccination				
0 MMR Doses, No. (%)	10 (9.9%)	4 (7.7%)	6 (12.2%)	0.1
1 MMR Dose, No (%)	24 (23.7%)	15 (28.8%)	9 (18.4%)	
2 MMR Doses, No (%)	65 (64.4%)	31 (59.7%)	34 (69.4%)	
Unknown MMR Doses, No (%)	2 (1.9%)	2 (3.8%)	0 (0)	

samples (98%; 95% CI: 93.2–99.2%), and its specificity is also very high (100%; 95% CI: 85.1–100.0%).^{15,16} Rota et al.,¹⁷ found that detection of the mumps virus by RT-PCR decreases after 2 days from the onset of swelling, independently of the vaccination status. The sensitivity of RT-PCR is 87% in oral samples collected on the first day, 78% for the first 2 days and 41% for the first 3 d. Therefore, negative results in samples collected in the first 2 days suggest it is highly likely that the mumps virus can be ruled out as a cause of parotitis. In the present study, 74 (73.3%) oral samples were collected in the first 2 days and viruses were detected in 39, the most frequent: 21 EBV, 6 PIV3 and 3 PIV2. No virus was detected in the remaining 35 patients, possibly because the causal agent was not tested for or the sensitivity of the test used was not 100%.¹⁵⁻¹⁷ However, in 26 (74.3%) patients, the oral sample was collected on the first day of the onset of swelling.

In field studies, the effectiveness of two doses of the MMR vaccine containing the widely-used Jeryl Lynn strain varies from 88% (95%CI: 63–96%)¹⁸ to 95% (95%CI: 93–96%).¹⁹ Patients who have received two MMR doses containing this strain have a lower probability of presenting mumps than unvaccinated patients. In our study, 89 patients had received the MMR vaccine (24 one dose and 65 two doses). In 78.5% (51) of patients who had received two doses of MMR, the sample had been collected in the first 2 days after the onset of swelling. In the other 14 patients, the sample was collected 3 days after swelling onset and viruses were detected in 7 (6 EBV and 1 PIV3) of these patients. This suggests that 57.4% (58/101) of cases classified as suspected mumps cases were not caused by the mumps virus.

These criteria might also be used to assess patients who have received one dose of MMR vaccine and unvaccinated patients

whose oral sample was collected on the first day after the onset of swelling (10 patients with 1 MMR dose and 5 unvaccinated). In this case, the probability that patients did not have mumps virus infection would increase to 72.3% (73/101).

It is possible that some study patients did have mumps, even though the RT-PCR result was negative. In 27 patients, saliva was collected ≥ 3 days after the onset of swelling and other viruses were detected in 11 of these patients (9 EBV, 1 PIV2 and 1 PIV3); no virus was detected in the remaining 16 patients. In these cases (16%) mumps cannot be ruled out and the cases should be classified as suspected cases of mumps with false negative RT-PCR results^{15,17} (Table 3).

Some authors have suggested that a loss of immunity could explain the presence of mumps in people vaccinated with the MMR vaccine.¹⁹⁻²² Our results show that 60% of patients were aged < 8 y, were vaccinated at one year or after, and had no deficiencies in the humoral response.²³ Therefore, it seems unlikely that secondary vaccine failure (waning of immunity) or primary vaccine failure could be associated with mumps virus infection.²⁴

Finland is the only country where mumps has been eliminated using a two-dose MMR policy.^{25,26} However, mumps is endemic throughout the world, achieving elimination is considered difficult, and current goals center on reduction.^{27,28} To evaluate the objectives of control and/or elimination of mumps, appropriate and timely surveillance of reported cases, and scientifically-relevant homogeneous case definitions are necessary. At present, sporadic suspected cases of mumps are generally assumed to be caused by the mumps virus, even when laboratory tests are negative. It is crucial to distinguish between mumps and other diseases causing parotitis. Our results show that 72% of suspected

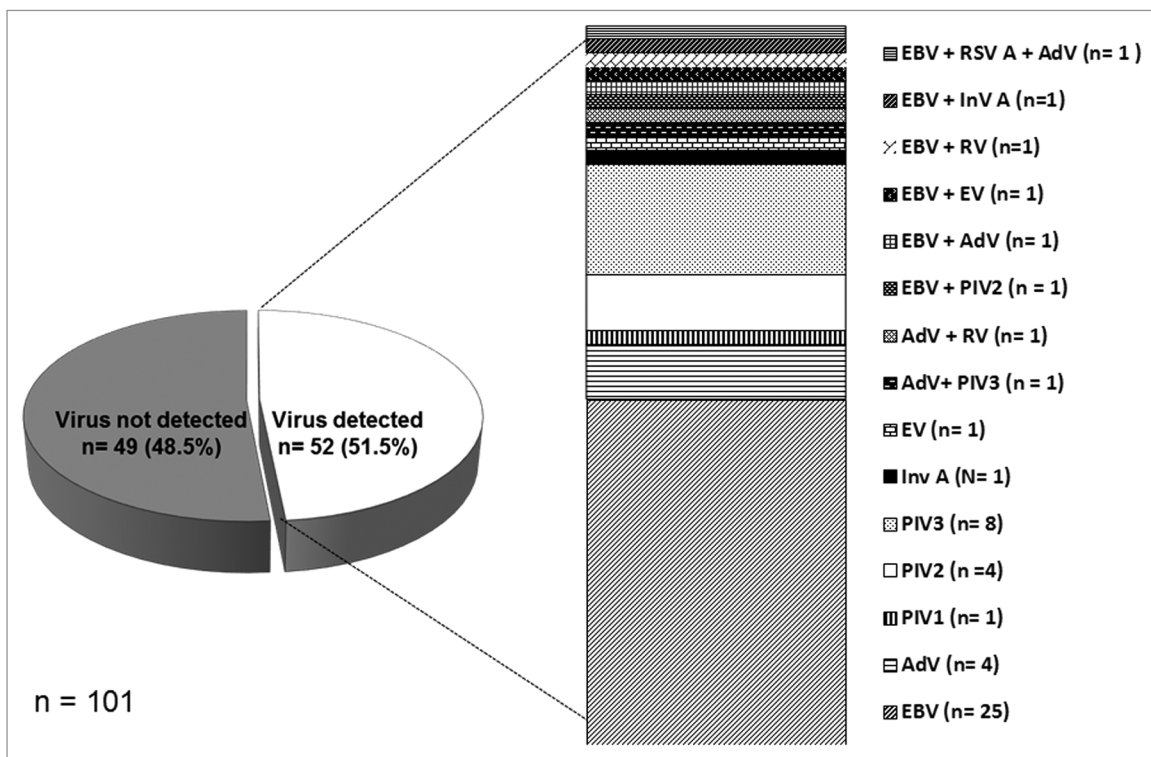


Figure 1. Distribution of viruses detected in samples with a negative result for mumps. Barcelona-South Health Region, 2007–2011.

cases were probably not mumps. If these data are extrapolated to the whole of Catalonia, 265 of the 367 cases classified as suspected mumps during the study period would probably not be true mumps infections.²⁹

There are no unified criteria for the definition and classification of mumps cases in developed countries.³⁰⁻³³ The 2012 European Centre for Disease Prevention and Control definition incorporated the presence of fever in the case definition of mumps.³³ In the present study, 63 cases of mumps were confirmed by RT-PCR during the study period, of which 49% (31/63) did not present fever. Therefore, these cases would not be considered true cases of mumps if this criterion were applied.

The strength of this study is that all reported cases were exhaustively investigated and no epidemiological link was found in any case: therefore, they may be considered true sporadic cases.

A limitation of the study is the possibility that other viruses which were not tested for could have contributed to the clinical manifestations in our patients, and that, in reality, the number of cases positive for viruses other than mumps may have been higher. Likewise, an etiologic relationship between all the viruses detected and parotitis should not be assumed, as the carriage rate among similar healthy individuals is unknown.⁵

In conclusion, in a high proportion of suspected sporadic cases of mumps reported to public health services a possible etiologic origin due to other viruses was found. To correctly rule out the etiology of mumps in sporadic cases with negative RT-PCR results, other viruses should be investigated when oral samples are collected after the first two days of swelling. This is especially important because most possible patients have received the MMR vaccine.

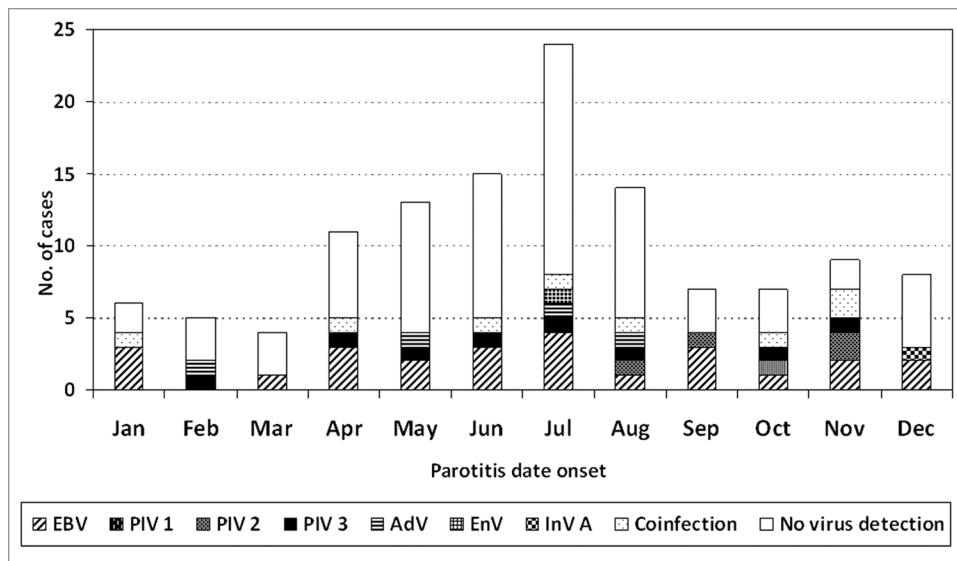


Figure 2. Distribution of viruses detected according to month of onset. Barcelona-South Health Region, 2007–2011.

Materials and methods

Setting and study period

The study was performed in the Barcelona-South Health region between 2007 and 2011. The mean population in this period was 1 290 525. In the study period, 209 cases of mumps were reported, of which 85 were confirmed cases (63 laboratory confirmed and 22 epidemiologically linked to a confirmed case), and 124 were suspected cases. The median incidence rate was 2.4/100 000 persons-year; range 1.8 - 7.1/100 000 persons-year. In 2007, there was a mumps epidemic, while the years 2008–2011 were interepidemic years.

Table 2. Characteristics of suspected sporadic cases of parotitis according to the virus detected. Barcelona-South Health Region, 2007-2011

Virus detected	n	Median age (range)	Male sex, No. (%)	Unilateral mumps or other salivary gland, No. (%)	Fever, No. (%)	Seasonal presentation
EBV	25	6 y (1–38 y)	18 (72%)	19 (76%)	10 (40%)	No
PIV3	8	4.5 y (8 mo–13 y)	3 (37.5%)	8 (100%)	3 (37.5%)	Yes Spring (4) Summer (4)
PIV2	4	9 y (5–10 y)	3 (75%)	4 (100%)	1 (25%)	Yes Autumn
AdV	4	6.5 y (3–12 y)	2 (50%)	3 (75%)	2 (50%)	Yes Spring (2) Summer (2)
PIV1	1	5 y	1 (100%)	1 (100%)	0 (0%)	Yes Autumn
InVA	1	6 y	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	Yes Winter
EV	1	3 y	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	Yes Summer

Table 3. Distribution of suspected cases of parotitis according to the timing of collection of salivary samples and MMR vaccination status. Barcelona-South Health Region, 2007- 2011

Timing of salivary sample collection	2 MMR doses (n = 65)		1 MMR dose (n = 24)		Unvaccinated MMR (n = 10)		Total
	Virus detected	No virus detected	Virus detected	No virus detected	Virus detected	No virus detected	
First day	17	21	7	3	3	2	53
Second day	7	6	4	2	1	1	21
Third day	7	5	2	2	0	0	16
Fourth or more days	0	2	2	2	0	3	9*

* In 2 additional cases the vaccination status was unknown. Both cases were negative for the viruses tested.

Cases of parotitis were investigated by field epidemiologists according to routine procedures for the investigation of mumps cases.³⁰ The case definition of a suspected case of mumps was acute onset of unilateral or bilateral swelling of the parotid or other salivary glands lasting at least 2 d, without laboratory confirmation of mumps. Information on age, sex, onset date of parotitis, vaccination status, date of sample collection and diagnostic tests were collected as part of the epidemiological case study. A suspected case was considered sporadic if the patient was not epidemiologically linked to a laboratory-confirmed case or to another case of parotitis.

Patient selection

All suspected sporadic cases of mumps reported between 2007 and 2011 in the Barcelona-South Health region for which saliva samples were available were included in the study (n = 101). All cases included were negative for mumps RT-PCR in salivary samples.

Laboratory methods

Viral genomic RNA and DNA was extracted from a total volume of 200 µl of sample, by the guanidinium thiocyanate extraction method using an EasyMag extractor. The lysis buffer included an internal control in each reaction tube to exclude false-negative results due to non-specific inhibitors or extraction failure.

Mumps virus infection was assessed in oral samples by one-step RT-PCR, amplifying a region located in the fusion (F) gene, as described previously.¹⁵ The analytical sensitivity of this assay is, on average, 100-fold greater than the previously widely-used RT

nested-PCR assay amplifying the SH gene.³⁴

In cases where RT-PCR was negative for mumps, EBV and respiratory viruses were tested for. EBV was investigated by RT-PCR using the EBVQ-PCR Alert Amplimix Kit (Nanogen®). For respiratory viruses, two independent multiplex reverse transcription nested-PCR assays able to detect from 1 to 10 copies of viral genomes were performed as described previously.^{35,36} We used specific

primers for InV types A, B and C, respiratory syncytial virus (RSV) type A and B, and adenovirus in one RT-PCR assay, and specific primers for PIV 1, 2, 3, and 4, coronavirus 229E and OC43, and for generic detection of rhinovirus and enterovirus in another RT-PCR assay. In each assay, negative (viral transport medium containing no nucleic acid) and positive controls (cDNA obtained from our viral lysates or from reference strains) were treated with the same procedure.

Statistical methods

Proportions were compared using the χ^2 test or Fisher exact test (when indicated). Means were compared using the Student's *t* test. The level of statistical significance was established as an α error of 0.05. The analyses were performed using the SPSS v18.0 for Windows and Epistat statistical packages.

Disclosure of Potential Conflicts of Interest

No potential conflicts of interest were disclosed.

Acknowledgements

This work was partially funded by CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Spain and by AGAUR (expedient number 2009/SGR 42).

The authors thank the reporting physicians of the Barcelona-South Health region and public health nurses of the Surveillance Unit, Teresa Tolo and Eva Donate, who were instrumental in collecting data and managing the cases.

References

- Litman N, Baum SG. Mumps virus. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. *Principle and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2010: 2210-6.
- Rubin SA, Plotkin SA. Mumps vaccine. In: Plotkin SA, Orentsin WA, Offit PA, editors. *Vaccines 6th ed*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013: 419-46.
- Nokes DJ, Wright J, Morgan-Capner P, Anderson RM. Serological study of the epidemiology of mumps virus infection in north-west England. *Epidemiol Infect* 1990; 105:175-95; PMID:2384142; <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268800047762>
- Arroyo M, Alia JM, Mateos ML, Carrasco JL, Ballesteros F, Lardinois R. Natural immunity to measles, rubella and mumps among Spanish children in the pre-vaccination era. *Int J Epidemiol* 1986; 15:95-100; PMID:3957548; <http://dx.doi.org/10.1093/ije/15.1.95>
- Barskey AE, Glasser JW, LeBaron CW. Mumps resurgences in the United States: A historical perspective on unexpected elements. *Vaccine* 2009; 27:6186-95; PMID:19815120; <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.06.109>
- Heyman DL, ed. *Control of communicable diseases manual*. 19th edition. Washington: American Public Health Association 2008; 432-4.
- Domínguez A, Oviedo M, Torner N, Carmona G, Costa J, Caylà J, Sala MR, Barrabeig I, Camps N, Minguell S, et al.; Mumps Control Working Group of Catalonia. Mumps: a year of enhanced surveillance in Catalonia, Spain. *Vaccine* 2009; 27:3492-5; PMID:19460603; <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.03.022>
- Fiebelkorn AP, Barskey A, Hickman, Bellini W. Mumps. In: Roush SW, McIntyre L, Baldy LM, editors. *Vaccine Preventable Diseases Manual*. 5th ed. 2012. Available at: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/index.html>. Accessed 27 May 2014.
- Rubin S, Carbone KM. Mumps. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill, 2012: 1608-10.

10. Barsky AE, Juieng P, Whitaker BL, Erdman DD, Oberste MS, Chern SW, Schmid DS, Radford KW, McNall RJ, Rota PA, et al. Viruses detected among sporadic cases of parotitis, United States, 2009-2011. *J Infect Dis* 2013; 208:1979-86; PMID:23935203; <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jit408>
11. Hachette TF, Mahony JB, Chong S, LeBlanc JJ. Difficulty with mumps diagnosis: what is the contribution of mumps mimickers? *J Clin Virol* 2009; 46:381-3; PMID:19828368; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2009.09.024>
12. Davidkin I, Jokinen S, Paananen A, Leinikki P, Peltola H. Etiology of mumps-like illnesses in children and adolescents vaccinated for measles, mumps, and rubella. *J Infect Dis* 2005; 191:719-23; PMID:15688285; <http://dx.doi.org/10.1086/427338>
13. Meurman O, Vainionpää R, Rossi T, Hänninen P. Viral etiology of parotitis. *Scand J Infect Dis* 1983; 15:145-8; PMID:6308753
14. Lee AC, Lim WL, So KT. Epstein-Barr virus associated parotitis. *J Paediatr Child Health* 1997; 33:177-8; PMID:9145372; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1754.1997.tb01033.x>
15. Krause CH, Eastick K, Ogilvie MM. Real-time PCR for mumps diagnosis on clinical specimens-comparison with results of conventional methods of virus detection and nested PCR. *J Clin Virol* 2006; 37:184-9; PMID:16971175; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2006.07.009>
16. Hachette T, Davidson R, Clay S, Pettipas J, Leblanc J, Sarwal S, Smieja M, Forward K. Laboratory diagnosis of mumps in a partially immunized population: The Nova Scotia experience. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2009; 20:e157-62; PMID:21119794
17. Rota JS, Rosen JB, Doll MK, McNall RJ, McGrew M, Williams N, Lopareva EN, Barsky AE, Punsalang A Jr., Rota PA, et al. Comparison of the sensitivity of laboratory diagnostic methods from a well-characterized outbreak of mumps in New York city in 2009. *Clin Vaccine Immunol* 2013; 20:391-6; PMID:23324519; <http://dx.doi.org/10.1128/COI.00660-12>
18. Marin M, Quinlisk P, Shimabukuro T, Sawhney C, Brown C, Lebaron CW. Mumps vaccination coverage and vaccine effectiveness in a large outbreak among college students-Iowa, 2006. *Vaccine* 2008; 26:3601-7; PMID:18539365; <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.04.075>
19. Cohen C, White JM, Savage EJ, Glynn JR, Choi Y, Andrews N, Brown D, Ramsay ME. Vaccine effectiveness estimates, 2004-2005 mumps outbreak, England. *Emerg Infect Dis* 2007; 13:12-7; PMID:17370510; <http://dx.doi.org/10.3201/eid1301.060649>
20. Schwarz NG, Bernard H, Melnic A, Bucov V, Caterinciu N, an der Heiden M, Andrews N, Pebody R, Aidryalieva C, Hahné S. Mumps outbreak in the Republic of Moldova, 2007-2008. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:703-6; PMID:20308934; <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e3181d743df>
21. Peltola H, Kulkarni PS, Kapre SV, Paunio M, Jadhav SS, Dhare RM. Mumps outbreaks in Canada and the United States: time for new thinking on mumps vaccines. *Clin Infect Dis* 2007; 45:459-66; PMID:17638194; <http://dx.doi.org/10.1086/520028>
22. Kontio M, Jokinen S, Paunio M, Peltola H, Davidkin I. Waning antibody levels and avidity: implications for MMR vaccine-induced protection. *J Infect Dis* 2012; 206:1542-8; PMID:22966129; <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jis568>
23. Eriksen J, Davidkin I, Kafatos G, Andrews N, Barbara C, Cohen D, Duks A, Griskevicius A, Johansen K, Bartha K, et al. Seroepidemiology of mumps in Europe (1996-2008): why do outbreaks occur in highly vaccinated populations? *Epidemiol Infect* 2013; 141:651-66; PMID:22687578; <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268812001136>
24. Heininger U, Bachtir NS, Bahri P, Dana A, Dodoo A, Gidudu J, Santos EM. The concept of vaccination failure. *Vaccine* 2012; 30:1265-8; PMID:22197579; <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.12.048>
25. Peltola H, Heinonen OP, Valle M, Paunio M, Virtanen M, Karanko V, Cantell K. The elimination of indigenous measles, mumps, and rubella from Finland by a 12-year, two-dose vaccination program. *N Engl J Med* 1994; 331:1397-402; PMID:7969278; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199411243312101>
26. Peltola H, Jokinen S, Paunio M, Hovi T, Davidkin I. Measles, mumps, and rubella in Finland: 25 years of a nationwide elimination programme. *Lancet Infect Dis* 2008; 8:796-803; PMID:19022194; [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70282-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70282-2)
27. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS; Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2013; 62(RR-04):1-34; PMID:23760231
28. WHO. Mumps virus vaccine.. *Wkly Epidemiol Rec* 2007; 82:51-60
29. Agència de Salut Pública de Catalunya. Pla d'eliminació de la parotiditis a Catalunya: avaluació i perspectives de futur. *Butlletí Epidemiològic de Catalunya. Generalitat de Catalunya* 2011; 32:126-35. Available at: http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home%20Canal%20Salut/Professionals/Recursos/Butlletins_de_salut/PROMOCIO_I_PROTECCIO_DE_LA_SALUT/BEC_Butlleti_pidemiologic_de_Catalunya/2011/Arxius/octubre%202011.pdf Accessed 27 May 2014.
30. Centers for Disease Control and Prevention. Mumps. In: *Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases*. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, 5th Edition, 2012. Available at: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt09-mumps.pdf>. Accessed 27 May 2014.
31. Canada Communicable Disease Report. Guidelines for the Prevention and Control of Mumps Outbreaks in Canada, 2010; 36(Suppl1): 6-7. Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmte/10vol36/36s1/index-eng.php>. Accessed 27 May 2014.
32. Department of Health. Surveillance Case Definitions for the Australian National Notifiable Diseases Surveillance System. Australian Government. Available at: <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cdna-casedefinitions.htm?File/consolidated-case-definitions-may2014.pdf>. Accessed 27 May 2014.
33. European Centre for Disease Prevention and Control. Case definitions for reporting communicable diseases to the Community network, 2012. Available at: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:262:0001:0057:EN:PDF>. Accessed 27 May 2014.
34. Jin L, Brown DWG, Litton PA, White JM. Genetic diversity of mumps virus in oral fluid specimens: application to mumps epidemiological study. *J Infect Dis* 2004; 189:1001-8; PMID:14999602; <http://dx.doi.org/10.1086/382134>
35. Coiras MT, Pérez-Breña P, García ML, Casas I. Simultaneous detection of influenza A, B, and C viruses, respiratory syncytial virus, and adenoviruses in clinical samples by multiplex reverse transcription nested-PCR assay. *J Med Virol* 2003; 69:132-44; PMID:12436489; <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.10255>
36. Coiras MT, Aguilar JC, García ML, Casas I, Pérez-Breña P. Simultaneous detection of fourteen respiratory viruses in clinical specimens by two multiplex reverse transcription nested-PCR assays. *J Med Virol* 2004; 72:484-95; PMID:14748074; <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.20008>

4.6 Article 6

Títol: Molecular epidemiology and genetic diversity of mumps virus from 2007 to 2011 in Catalonia, Spain.

Autors: Irene Barrabeig, Andrés Anton, Núria Torner, Ricard Isanta, Tomàs Pumarola, Josep Costa, Ángela Domínguez.

Publicació: Clinical Microbiology and Infection (submitted)

Molecular epidemiology and genetic diversity of mumps virus from 2007 to 2011 in Catalonia, Spain

Journal:	<i>Clinical Microbiology and Infection</i>
Manuscript ID	Draft
Article Type:	Original Article - E-only
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	<p>Barrabeig, Irene; Public Health Agency of Catalonia , Epidemiological Surveillance Unit of Health Barcelona-South</p> <p>Anton, Andres; Hospital Clinic de Barcelona, Virology Unit, Centre de Diagnòstic Biomèdic</p> <p>Torner, Nuria; Directorate of Public Health, Department of Health; University of Barcelona, Departament of Medicine; Instituto de Salud Carlos III, CIBER Epidemiologia y Salud Pública</p> <p>Isanta, Ricard; Hospital Clinic, Department of Clinical Microbiology</p> <p>Pumarola, Tomas; Hospital Clínic, Virology Unit, Centre de Diagnòstic Biomèdic</p> <p>Costa, Josep; Hospital Clinic, Virology Unit, Centre de Diagnòstic Biomèdic; Instituto de Salud Carlos III, CIBER Enfermedades Hepáticas y Digestivas</p> <p>Domínguez, Angela; Univerity of Barcelona, Department of Public Health; Instituto de Salud Carlos III, CIBER Epidemiologia y Salud Pública</p>
Key Words:	mumps virus, genotypes, molecular surveillance, laboratory diagnosis, MMR vaccine
Abstract:	<p>Mumps is a vaccine-preventable disease but outbreaks have been reported in people vaccinated with two doses of MMR vaccine. The objective was to determine the genetic diversity of laboratory-confirmed mumps viruses in 2007-2011 in the population of Catalonia.</p> <p>During the study period, 364 laboratory-confirmed cases were reported, of which 44% were confirmed by PCR. Of the 289 patients belonging to vaccination cohorts (1980 onwards), 33.5% had received one dose of MMR vaccine and 50% two doses.</p> <p>Based on phylogenetic analyses of 316-nucleotides and 174-nucleotides SH sequences, the frequencies of genotypes were: 126 genotype G, 23 genotype D, 2 genotype H, 2 genotype F, 1 genotype J and 1 was unclassified. Patients with genotype G were older (21 ± 9.5 years-old) than patients with genotype D (12.5 ± 10 years-old, $p=0.01$). Likewise, 88.5% of patients with genotype G viruses had received the second vaccine dose at ≥ 10 years compared with 50% in patients infected by genotype D viruses ($p<0.01$).</p> <p>Differences were detected between circulating strains and the Jeryl Lynn vaccine strain: the alignment of deduced amino acid sequences showed the majority of amino acid substitutions were genotype-specific.</p> <p>In conclusion, molecular epidemiology studies of virus genotypes are</p>

	essential to determine the distribution of circulating genotypes and identify virus transmission chains. This information should be integrated in a global sequence database and mumps strain bank to ensure correct epidemiological and virological surveillance of mumps.

SCHOLARONE™
Manuscripts

For Peer Review

MOLECULAR EPIDEMIOLOGY AND GENETIC DIVERSITY OF MUMPS VIRUS FROM 2007 TO 2011 IN CATALONIA, SPAIN

Irene Barrabeig^{1*}, Andrés Antón^{2*}, Núria Torner^{1,4,5}, Ricard Isanta², Tomàs Pumarola², Josep Costa^{2,3}, Àngela Domínguez^{4,5}

* Both authors contributed equally to this work.

¹ Epidemiological Surveillance and Response to Public Health Emergencies Unit in Barcelona-South. Agency of Public Health of Catalonia, Generalitat of Catalonia, Spain

² Virology Unit, Centre de Diagnòstic Biomèdic, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

³ CIBER Enfermedades Hepáticas y Digestivas. Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain

⁴ Department of Medicine. University of Barcelona. Barcelona, Spain

⁵ CIBER Epidemiologia y Salud Pública. Institut of Health Carlos III, Madrid, Spain

Key words: mumps virus, genotypes, molecular surveillance, laboratory diagnosis, MMR vaccine

Abbreviations:

Confidence intervals (CI), enzyme-linked immunoassays (EIA), hemmagglutinin-neuraminidase (HN), immunoglobulin G (IgG) antibodies, immunoglobulin M (IgM) antibodies, mumps and rubella vaccine (MMR), Mumps virus (MuV), Odds ratios (OR), polymerase chain reaction (PCR), reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR), small hydrophobic (SH), vaccine effectiveness (VE), World Health Organization (WHO)

Running title: Mumps virus genotypes in Catalonia

Abstract

Mumps is a vaccine-preventable disease but outbreaks have been reported in people vaccinated with two doses of MMR vaccine. The objective was to determine the genetic diversity of laboratory-confirmed mumps viruses in 2007-2011 in the population of Catalonia.

During the study period, 364 laboratory-confirmed cases were reported, of which 44% were confirmed by PCR. Of the 289 patients belonging to vaccination cohorts (1980 onwards), 33.5% had received one dose of MMR vaccine and 50% two doses.

Based on phylogenetic analyses of 316-nucleotides and 174-nucleotides SH sequences, the frequencies of genotypes were: 126 genotype G, 23 genotype D, 2 genotype H, 2 genotype F, 1 genotype J and 1 was unclassified. Patients with genotype G were older (21 ± 9.5 years-old) than patients with genotype D (12.5 ± 10 years-old, $p=0.01$). Likewise, 88.5% of patients with genotype G viruses had received the second vaccine dose at ≥ 10 years compared with 50% in patients infected by genotype D viruses ($p<0.01$).

Differences were detected between circulating strains and the Jeryl Lynn vaccine strain: the alignment of deduced amino acid sequences showed the majority of amino acid substitutions were genotype-specific.

In conclusion, molecular epidemiology studies of virus genotypes are essential to determine the distribution of circulating genotypes and identify virus transmission chains. This information should be integrated in a global sequence database and mumps strain bank to ensure correct epidemiological and virological surveillance of mumps.

Introduction

Mumps is a highly-contagious vaccine-preventable disease caused by the mumps virus (MuV), an enveloped, negative-strand RNA virus of the *Rubulavirus* genus of the *Paramyxoviridae* family. Infection is usually benign and self-limited, but is sub-clinical and asymptomatic in up to 30% of cases. The main clinical manifestation is parotitis, with one or both parotid glands involved. However, mumps infection may also result in clinical complications including aseptic meningitis, encephalitis and orchitis, among others. In countries with a high vaccination coverage, mumps incidence dramatically dropped as did the percentage of cases with encephalitis, and other severe complications were significantly reduced. Mumps disease shows epidemic peaks every 2 to 5 years [1]. Laboratory confirmation is based on the detection of mumps-specific immunoglobulin M (IgM) antibodies in serum or saliva specimens, by viral isolation in cell culture, or by detection of viral genomic RNA in clinical samples using molecular methods. Although MuV is considered to be serologically monotypic, distinct genetic lineages of wild-type MuV have been reported to be co-circulating. Up to 12 mumps genotypes (A to N, excluding E and M) are currently recognised based on sequence analysis of the entire 316 nucleotides of the small hydrophobic (SH) gene, including the non-coding regions flanking the coding sequence of the SH protein [2]. The hemmagglutinin-neuraminidase (HN) gene encodes the protein that is the main target of neutralising antibodies. According to World Health Organization (WHO) genotyping guidelines, parallel analysis of the HN sequence further supports the assignment of genotyping made by SH gene sequencing, in particular when there is an ambiguous result [3,4]. The WHO recommends MuV genotyping as a tool for viral epidemiological surveillance in order to trace the patterns of virus spread and the distribution of the genetic lineages that co-circulate worldwide.

Catalonia is an autonomous community in north-eastern Spain with over seven million inhabitants. The combined measles, mumps and rubella vaccine (MMR) was included in the childhood immunization schedule in 1980 at 12 months and was covered by public financing. In 1987, administration of the first MMR dose was switched from 12 to 15 months and to 12 months in 2008. In 1988, a second dose of MMR was included at 11 years, which was switched to 4 years in 1998. The incidence of mumps disease decreased significantly from 456 to 3.6 cases per 100,000 persons-year between 1983 and 2011. Nevertheless, during the 2000s, several mumps outbreaks were detected in spite of the >95% and >90% vaccination coverage for the first and second doses, respectively, as reported in other countries with high vaccination coverages [5-7].

The main objective of this study was to study the genetic diversity of laboratory-confirmed mumps viruses from 2007 to 2011 in the population of Catalonia. Demographic features the vaccination status of cases, and the vaccination effectiveness were also investigated.

Materials and methods

Patient population and study period

From January 2007 to December 2011, 1,175 suspected cases of mumps disease were reported to the notifiable diseases system of Catalonia (incidence rate of 3.2 cases/100,000 persons-year), of which 581 (49%) were confirmed cases (364 laboratory-confirmed and 217 epidemiologically-linked to a confirmed mumps case). WHO definitions were used to define the suspected and confirmed cases. A suspected case was defined as an acute onset of unilateral or bilateral tender, self-limiting swelling of the parotid or other salivary glands lasting ≥ 2 days without other apparent cause. A confirmed case was defined as a case with a laboratory-confirmed test or a case meeting the clinical case definition and epidemiologically-linked to a confirmed case [8]. For each case, according to routine procedures for mumps surveillance in Catalonia, field epidemiologists carried out an epidemiological survey, in which the following variables were collected: birth date, gender, onset of symptoms (parotitis) data, vaccination status, vaccine strain, sample collection date, and confirmative diagnostic techniques.

The vaccine administered in the study period was the Jeryl Lynn strain, except for a few years where the Rubini and Urabe AM9 strains were administered. We were unable to obtain the composition of MMR received in patients, but we took into account the birth cohort of cases and the years when the strains were administered in Catalonia. The Urabe strain was administered during the years 1991 and 1992. The Rubini strain was administered as the first dose in 1994 and 1995 (birth cohort 1993-1995) and as the second dose in 1994 to 1996 (birth cohort 1983 to 1985). The doses of vaccine administered containing the Rubini strain were not considered as valid due to its low immunogenicity.

Laboratory-confirmation

Serum and saliva specimens were collected from suspected cases for laboratory-confirmation using serological or molecular methods. Commercial enzyme-linked immunoassays (EIA) were used, according to the manufacturer's recommendations, to detect mumps-specific IgG and IgM antibodies in serum specimens. A real-time one-

step RT-PCR assay with primers and probe, as previously described [9], was used to detect viral RNA in saliva specimens. Total nucleic acids were extracted from 200µl of fresh specimen and eluted in 25µl of RNase-free elution buffer using bioMérieux NucliSense easyMAG (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) according to the manufacturer's instructions. Laboratory-confirmed specimens were kept frozen at -80°C for further analysis.

Phylogenetic analysis

The complete SH gene with flanking non-coding regions (316 nucleotides) and complete coding HN protein (1,749 nucleotides) sequences were sequenced in parallel for subsequent phylogenetic analysis to determine the mumps genotype of laboratory-confirmed viruses. Amplification of both viral regions was performed using the One-step RT-PCR Kit (Qiagen, Hilden, Germany) for one-step RT-PCR, the PCR Master Mix (Promega, Madison, USA) for nested-PCR, and the primers and PCR protocols as shown in Table 1. In the case of the non-amplification by the first PCR option, single amplification of the coding SH sequence (174 nucleotides) was carried out using the nested-PCR protocol previously described by Palacios et al.[10]. PCR products were purified using Exo-SAP-IT (USB, Affymetrix Inc. Cleveland, Ohio, USA) and then sequenced using the ABI Prism Big Dye Terminator cycle sequencing kit v3.1 on the ABI PRISM 3130XL sequencer (Applied Biosystems, Foster City, California, USA) using sequencing primers (Table 1) [10]. Nucleotide sequences were edited and assembled using SeqScapev2.5 software (Applied Biosystems, Foster City, California, USA). [9]

Phylogenetic analyses of SH and HN sequences were carried out with the reference sequences according to WHO genotyping guidelines for mumps [2]. Molecular evolutionary models of nucleotide substitution were fitted to the multiple sequence alignments using the evolutionary analyses conducted in MEGA v5.2 [11]. The phylogenetic trees were constructed using a neighbor-joining distance method as implemented in MEGA v5.2 [11], with the evolutionary model with the lowest Bayesian information criterion score. The topological accuracy of the trees was evaluated by the bootstrap method (1000 replicates).

The amino acid composition of the complete HN protein sequence was characterised with respect to the homologous sequences with accession numbers AF338106 (major Jeryl-Lynn component of live vaccine), AF345290 (minor Jeryl-Lynn component of live vaccine) and X93180 (Rubini vaccine strain) using MEGA v5.2 [11]. The acquisition or loss of potential N-glycosylation sites in the complete amino acid sequence of the HN protein was tracked using N-GlycoSite (www.hiv.lanl.gov).

Genetic variability of SH and HN sequences were studied within groups, between groups and relative to AF338106. In the case of collapsing nucleotide and amino acid HN sequences to haplotypes, ALignment Transformation EnviRonment (ALTER) was used [12].

Statistical analysis

Categorical variables were compared using the Chi-square or Fisher's tests and continuous variables using the Student test. Odds ratios (OR) and their 95% confidence intervals (CI) were calculated as a measure of association. Values of $p > 0.05$ were considered to be statistically significant.

The vaccine effectiveness (VE) was estimated with 433 eligible cases of 581 confirmed cases reported in Catalonia during the period 2007-2011. According to the methodology described by Orenstein et al. [13], VE was estimated using the screening method by the following formula:

$$VE_i = 1 - \frac{PCV_i}{1-PCV_i} \times \frac{1-PPV_i}{PPV_i},$$

where PCV_i is the proportion of cases with i doses, PPV_i is the proportion of the population vaccinated with i doses, and i is 1 or 2. 95% CI were calculated using the Taylor series. When estimating the VE of one dose, people who had received two doses were excluded from the calculations of the proportions of cases and the population vaccinated. Similarly, people who had received one dose were excluded from calculations that estimated the effectiveness of two doses.

The statistical analysis was made using SPSS/PC, version 18.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and Epidat.

No ethics committee approval was required for this study.

Results

Case notifications

From January 2007 to December 2011, 364 suspected cases were laboratory-confirmed: 160 (44%) by real time RT-PCR assay, 174 (48%) by serological assays and 30 (8%) using both techniques (Table 2). The 55% (201) of the laboratory-confirmed cases were males and the mean age was 19.3 years, SD \pm 12.6 years (20.2 years in females vs. 18.6 years in males, $p = 0.2$).

Vaccination status and vaccine effectiveness

Of the 364 cases, 289 (79%) had criteria for MMR vaccination since they were born after 1980, of whom 85% (246) were vaccinated with MMR: 59% (145) two doses, 39.5% (97) one dose and, in 1.5% (4) the number of doses was unknown. Thirty per cent of patients (110/364) were unvaccinated: 43 did not received the MMR, 3 due to age below that recommended for vaccine administration and 64 who were born before 1980 (cohorts not covered by scheduled vaccination) ([Table 2](#)).

Related to the 433 confirmed cases of mumps in Catalonia, the median of VE of one dose of MMR was 86% (range 74%-93%) and for two doses 88.5% (range 65%-94%), according to the established birth cohorts in the study ([Supplementary Table 1](#)).

Distribution of mumps genotype

Mumps genotyping was successful in 155 (82%) of the 190 cases confirmed by RT-PCR: phylogenetic analysis of complete coding SH protein sequences with flanking non-coding regions (316 nucleotides) in 147 (95%) cases ([Figure 1](#)), and phylogenetic analysis of complete coding SH sequences (174 nucleotides) in 8 cases ([Supplementary Figure 1](#)). According to the phylogenetic analyses of the 316-nucleotides ([Figure 1](#)) and 174-nucleotides ([Supplementary Figure 1](#)) SH sequences, genotype frequencies were ([Table 2](#)): 126 (81%) genotype G, 23 (15%) genotype D, 2 (1%) genotype H, 2 (1%) genotype F, 1 (<1%) genotype J and 1 (<1%) unclassified. Mumps genotyping based on complete coding HN sequences ([Supplementary Figure 2](#)) were consistent with the results obtained from SH sequences. The remaining 35 (18%) MuVs could not be genotyped due to the non-amplification of SH or HN regions due to the low viral load or the low quality of genetic material from laboratory-confirmed specimens.

The genetic variability of nucleotide and amino acid SH and HN sequences of laboratory-confirmed specimens was also studied ([Supplementary Table 2](#)). The 155 complete 174-nucleotides SH sequences collapsed in 35 (23%) haplotypes, while the 110 complete coding HN sequences collapsed in 35% despite to be longer (1,749 nucleotides). Within genotypes, the complete coding SH sequences showed higher average genetic divergences (0.49-6.90%) than the complete coding HN sequences (0.18-3.09%). The average genetic distances over sequences within genotypes relative to the sequences from the major component of the Jeryl Lynn vaccine strain are also shown in [Supplementary Table 2](#) as additional information. The genetic divergence of SH (0.0701 nucleotide differences per site) and HN (0.0363 nucleotide differences per site) sequences between the unclassified strain (MuVs/Tarragona.ES/19.2008) and the average genetic distances of sequences were closely related to genotype G.

The amino acid sequences of the complete coding HN region which were collapsed to haplotypes were compared with the major component of the Jeryl Lynn vaccine strain and other vaccine strains (Table 3). Up to 6 amino acid differences were found, but there was no gain or loss of potential N-glycosylation positions within antigenic regions (amino acid positions 265-288, 329-340 and 352-360) previously characterised. In addition, up to 9 amino acid changes were found within other regions where some amino acid substitutions were previously related to escape from neutralisation [14]. No amino acid changes (K335E/R, P/Q354H, E/D356S, R360C, N464K, S466N) in amino acid positions previously associated with neurovirulence were detected [15].

Nucleotide sequences were submitted to the GenBank database with accession numbers KX609797-KX609951.

Temporal distribution of genotypes

Genotype G circulated throughout the study period at variable levels (Figure 2). Although genotype G viruses were predominant (71%) during the 2007 epidemic wave, during the 2008-2010 interepidemic period their circulation decreased (mean of 4.2%). However, in 2011, at the beginning of a new epidemic wave that continued during 2012 (data not shown), their incidence increased by 16.5%. Moreover, during the interepidemic period there was also co-circulation with genotype D viruses, which were the most frequently detected in 2008 and 2010, and with genotypes F, H and J.

Patients infected by viruses belonging to the most prevalent genotypes (G and D) were compared (Table 2): most (78; 62%) of laboratory-confirmed patients with genotype G viruses were male compared with 49% for genotype D, although the differences were not significant. However, patients infected by genotype G viruses were older (mean 21 years \pm 9.5 years) than those infected by genotype D viruses (mean 12.5 years \pm 10 years) ($p=0.01$). Two doses of MMR were received by 41% and 43% of patients, respectively, but 31% of patients infected by genotype G viruses received a single dose of MMR compared with 17% of patients infected by genotype D viruses ($p=0.3$). Likewise, 88.5% of patients with genotype G viruses had received the second MMR dose at ≥ 10 years of age compared with 50% of patients infected by genotype D viruses (OR: 7.7; 95% CI 1.4-45.6; $p<0.01$), and 65% of patients with genotype G viruses presented fever ($\geq 38^\circ\text{C}$) with mumps tumefaction compared with 30% of patients with genotype D viruses (OR: 4.3; 95% CI 1.5-12.6; $p<0,001$); other clinical complications, such as orchitis in males were reported in 5.5% patients infected by genotype G viruses.

Discussion

This study found a variable distribution of MuVs belonging to different genotypes between 2007 and 2011. Of the more than 1,100 suspected cases, almost half were confirmed by laboratory methods or epidemiological linkage. However, if the clinical suspicion is not based on parotitis linked to a history of recent exposure during a mumps outbreak, other causes of parotitis should be considered and laboratory testing for mumps is required for case confirmation when disease incidence is low. In a previous study, we found that approximately 51% of suspected cases of mumps infection were laboratory-confirmed for infection by other viruses such as the Epstein-Bar virus, parainfluenza viruses and adenovirus [16].

Seventy per cent of laboratory-confirmed mumps cases were vaccinated, of whom 40% received two Jeryl Lynn vaccine doses. Phylogenetic analyses of SH and HN sequences according to WHO genotyping guidelines for mumps surveillance revealed that the most frequently detected MuVs belonged to genotype G followed by genotype D. Echevarria et al. described the emergence and spread of genotype G viruses in Spain since 2006 [17]. The circulation of genotype G viruses is reported in outbreaks in Europe and USA, and particularly in patients vaccinated with two doses of MMR [6-7,14,18-21]. Therefore, the results of this study and previously reported data suggest that genotype G viruses are highly prevalent and have substantial capacity to spread among the vaccinated population, although the reasons for this remain unclear.

Initially, it was suggested that this may be due to a primary vaccine failure or to the low immunogenicity of the Rubini strain. In the present study, about 40% of laboratory-confirmed cases had received two doses of vaccine. Since seroconversion was 97% with a single dose [22], it would be expected to be higher with two doses, and therefore it is difficult to accept that the clinical disease manifestations in vaccinated persons were due to primary vaccine failure. Other possible explanations might be the antigenic differences between the circulating and used vaccine strains (immune escape) [23-24], or progressive loss of protective antibodies over time (waning immunity). Other authors have suggested the high-density, close-contact environments such as schools or universities as likely causes [6].

With respect to the differences detected between circulating and Jeryl Lynn vaccine strains, the alignment of amino acid sequences showed that most amino acid substitutions were genotype-specific. Other, less frequent amino acid substitutions might be related to changes in antigenic features, but further phenotyping assays will be

required to characterise these mutations. In addition, other viral proteins, such as the fusion protein, might be involved in neutralisation, which was not studied.

Some authors have suggested that neutralising antibodies are specific for the vaccine strain used, and humoral protection is not sufficiently efficient to avoid infection by viruses belonging to different genotypes and disease progression. Geographical differences between circulating genotypes and the vaccine strain have been reported worldwide. In the Western Hemisphere, the composition is mainly based on the Jeryl Lynn strain (genotype A) and, in a few countries, the Urabe AM9 (genotype B) and the Leningrad-Zagreb (genotype pending) strains, whereas the wild-type viruses currently circulating are predominantly genotype G strains. Some studies have reported that neutralising epitopes was vaccine strain-specific and, hence, vaccination did not completely prevent mumps disease [24]. As shown by our results, viruses belonging to five genotypes have been co-circulating for five consecutive years at varying levels despite the high vaccination coverage with the Jeryl Lynn vaccine (mean of 94.2% for the second dose). Although our results suggest an immune escape, the study data also indicate the possibility of a loss of immunity or secondary vaccine failure. Several factors support this possible explanation. First, waning immunity was linked to the time since vaccination [21]. In our study, 88% of patients in whom genotype G was detected received the second dose of MMR ≥ 10 years before symptoms onset. Secondly, VE in observational studies with the Jeryl Lynn strain (75%-82% for a single dose and 79%-95% for two doses) [3, 25-26] is lower overall than the efficacy reported in clinical trials (92%-96%) [22]. Similarly, the median of VE for all confirmed cases during the 2007-2011 period was 86% for one dose and 88.5% for two doses. Thirdly, mumps disease has traditionally been considered as a typical disease of childhood. However, we found that 58% of laboratory-confirmed patients were aged >15 years, and only 10% were aged <5 years. This is consistent with other studies which found an upsurge of cases in young adults [19-20]. These results are concordant with a decrease in neutralising antibody levels over time, as reported in seroepidemiological studies, and this may result in incomplete protection against heterologous MuV strains [19,27]. This may be because, at the beginning of the vaccination period, vaccinated persons had natural reinfection due to the circulating virus, boosting immunity. When rates of disease incidence decreased to low levels, the possibility of boosting was reduced. This is likely to have occurred in recent years in many countries that have experienced a resurgence of the disease despite high vaccination coverages, which may not have been high enough to prevent endemic transmission of the virus. In Finland, a vaccination coverage of $>95\%$ maintained over time permitted elimination of endemic transmission of the virus in 1996 [28]. If the low

titres of neutralising antibodies are an important factor in outbreaks, it is essential to have a threshold titre to determine the response of anti-mumps antibodies and whether the subject is protected against wild virus infection [29]. A routine IgG avidity diagnostic test in countries with high vaccination coverages would also be desirable in order to differentiate between primary and secondary vaccine failure. This would also facilitate the diagnosis of vaccinated persons, provided that there was previous antigen detection by RT-PCR in saliva samples or that IgM anti-mumps antibodies were negative, and would allow false-negative results to be ruled out.

Outbreaks have been reported in populations vaccinated with the Jeryl Lynn vaccine strain, but also with the Urabe AM9 and Leningrad-Zagreb vaccines [30]. Therefore, the development of a new mumps vaccine would probably not be the solution to the current problem. Instead, revaccination with a third dose of vaccine in adolescents could repair the loss of immunity, as reports have described [1].

We found that SH and HN sequencing provided the same genotyping results, as expected. Only one strain could not be classified in spite of SH and HN sequencing according to WHO guidelines. This may be considered irrelevant because there were no additional linked cases. As reported by other authors [14], the comparison of average genetic divergence within genotypes, the genetic distances relative to the Jeryl Lynn vaccine strain, and the percentage of collapse to haplotypes, revealed that the coding SH protein sequence is more variable than the coding HN protein sequence at the nucleotide and amino acid levels. The genetic diversity between nucleotide SH and HN sequences in different genotypes in the present study were within the ranges of 5% to 21% and 2% to 9%, respectively, reported in recent studies [14].

The availability of nucleotide sequences might help trace the person-to-person chain of transmission in epidemiological investigations in the future. A global sequence database and mumps strain bank similar to the Measles Nucleotide Surveillance (MeaNS) database should be developed to facilitate the distribution of sequence variants of MuV, which is particularly important to link endemic cases to imported cases from other countries.

In conclusion, results of this study may contribute for a better knowledge of mumps disease in Europe. Molecular and epidemiological studies provide valuable information regarding the circulating genotypes and the genetic differences that might be related to antigenicity, and in consequence to the vaccine failure, in countries with high vaccine coverage.

Transparency declaration

The authors declare no conflicts of interest.

Acknowledgements

This work was partially funded by CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Spain and by AGAUR (expedient number 2014/SGR 143); and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) and Societat Catalana de Malalties Infeccioses i Microbiologia Clínica (SCMIMC) (Beca Agustí Pumarola 2010).

The authors thank the physicians and microbiologists of Catalonia who reported and confirmed cases and the health professionals of the epidemiological surveillance units of Public Health Agency of Catalonia and the Public Health Agency of Barcelona Miquel Alsedà, Josep Álvarez, César Arias, Antoni Artigues, Neus Camps, Mónica Carol, Maria Company, Joaquim Ferras, Núria Follia, Pere Godoy, Sofia Minguell, Ignasi Parrón, Ariadna Rovira, M Rosa Sala, Roser Torra (Public Health Agency of Catalonia), Cristina Rius, Joan Caylà (Public Health Agency of Barcelona).

Tables and Figures

Table 1: Primer sequences and protocols for PCR amplification of complete coding SH gene with flanking non-coding sequence (316 nucleotides) and complete coding HN protein sequences. Nucleotide positions are relative to AF338106 (major component Jeryl-Lynn of live vaccine). The M13 primer binding sites used for sequencing are marked in bold.

Primer Name	Primer Sequence (5' - 3')	Position (AF338106)
Amplification PCR Protocol		
Outer PCR reactions		
MuV_0Fa	CAAAACAAATCATATCAAYACAATATCAAG	6105 - 6134
MuV_0Fb	GGCTTAYATTGCRACYAAAGA	6066 - 6086
MuV_0Rab	TARGAGTATCTCATTAGGCC	8464 - 8444
Thermal profile: 45°C x 30 min - 95°C x 15 min - 40 cycles (94°C x 30 sec - 50°C x 1 min - 68°C x 3 min) - 68°C x 10 min		
Inner PCR reactions		
MuV_SH_1F	TGTAAAACGACGGCCAGTTCRAGTAGTGTGCGATGATCTCAT	6130 - 6152
MuV_SH_1R	CAGGAAACAGCTATGACCTTIRCTCAAGCCTTGRTCAAT	6810 - 6791
MuV_HN_2F	TGTAAAACGACGGCCAGTTYCGRACCTGYTTCCGAATA	6699 - 6718
MuV_HN_2R	CAGGAAACAGCTATGACCACTGTTGCAATYAGCAG	7359 - 7342
MuV_HN_3F	TGTAAAACGACGGCCAGTCATAATGTRATTAATGCCAACTG	7196 - 7218
MuV_HN_3R	CAGGAAACAGCTATGACCCACCAGCTRGTACTYCTCTG	7893 - 7874
MuV_HN_4F	TGTAAAACGACGGCCAGTTGYATTYCTDGTCTGTGCTG	7744 - 7764
MuV_HN_4R	CAGGAAACAGCTATGACCGCCATTCTGGCCTGTT	8442 - 8427
Thermal profile: 95°C x 5 min - 35 cycles (95°C x 30 sec - 50°C x 30 sec - 72°C x 1 min) - 72°C x 10 min		
Sequencing protocol		
M13F	TGTAAAACGACGGCCAGT	
M13R	CAGGAAACAGCTATGACC	
Thermal profile: 96°C x 1 min - 30 cycles (96°C x 10 sec - 50°C x 5 sec - 60°C x 4 min)		

Table 2: Characteristic of mumps cases according to circulating virus genotypes. Catalonia 2007-2011.

	All cases		Genotype G		Genotype D		Genotype F		Genotype H		Genotype J	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Gender</i>												
	364		126		23		2		2		1	
Male	201	55.2%	78	61.9%	11	47.8%	2	100.0%	1	50.0%	1	100.0%
Female	163	44.8%	48	38.1%	12	52.2%	0	0.0%	1	50.0%	0	0.0%
<i>Age group (years)</i>												
< 1	2	0.5%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
1-4	34	9.3%	3	2.4%	5	21.7%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
5-14	116	31.9%	32	25.4%	13	56.5%	2	100.0%	1	50.0%	0	0.0%
15-24	111	30.5%	56	44.4%	1	4.3%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
25-34	78	21.4%	28	22.2%	4	17.4%	0	0.0%	1	50.0%	0	0.0%
≥ 35	23	6.3%	7	5.6%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	100.0%
<i>Laboratory testing</i>												
RT-PCR assays	160	44.0%	108	85.7%	22	95.7%	1	50.0%	2	100.0%	1	100.0%
IgM assays	166	45.6%	-	-	-	-	0	0.0%	-	-	-	-
Both tests	30	8.2%	18	14.3%	1	4.3%	1	50.0%	0	0.0%	0	0.0%
Seroconversion	8	2.2%	-	-	-	-	0	0.0%	-	-	-	-
<i>Vaccination status</i>												
Non-vaccinated	110	30.2%	34	27.0%	8	34.8%	0	0.0%	1	50.0%	1	100.0%
One MMR dose	97	26.6%	39	31.0%	4	17.4%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Two MMR doses	145	39.8%	52	41.3%	10	43.5%	2	100.0%	1	50.0%	0	0.0%
Unknown number	4	1.1%	1	0.8%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
NS/NC	8	2.2%	0	0.0%	1	4.3%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
<i>Symptoms</i>												
Orchitis	19	5.2%	7	5.6%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Encephalitis	3	0.8%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Fever	235	64.6%	83	65.4%*	7	30.4%*	2	100.0%	1	50.0%	0	0.0%
<i>Time since the second dose of MMR vaccine</i>												
0-9 years	109	29.9%*	6	11.5%	5	50.0%	2	100.0%	1	100.0%	0	0.0%
≥10 years	36	9.9%	46	88.5%**	5	50.0%**	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%

* p< 0.001
**p=0.01

Supplementary Table 1: Estimates of vaccine effectiveness for one and two doses of the MMR vaccine by birth cohort of all confirmed cases of mumps. Catalonia 2007-2011

Birth cohort	Number of cases			Vaccine effectiveness (95%CI)	
	No vaccine	One dose	Two doses	One dose	Two doses
1982-1991	32	35	73	87,1 (79,2- 92,1)	89,3 (83,7-92,9)
1992-2001	10	52	132	86,8 (74,1- 93,3)	81,5 (64,8- 90,3)
2002-2010*	12	51	36	86,2 (74,2- 92,7)	88,5 (76,1-94,4)

* Estimates of VE for two doses were birth cohorts from the years 2002 to 2008.
n= 581

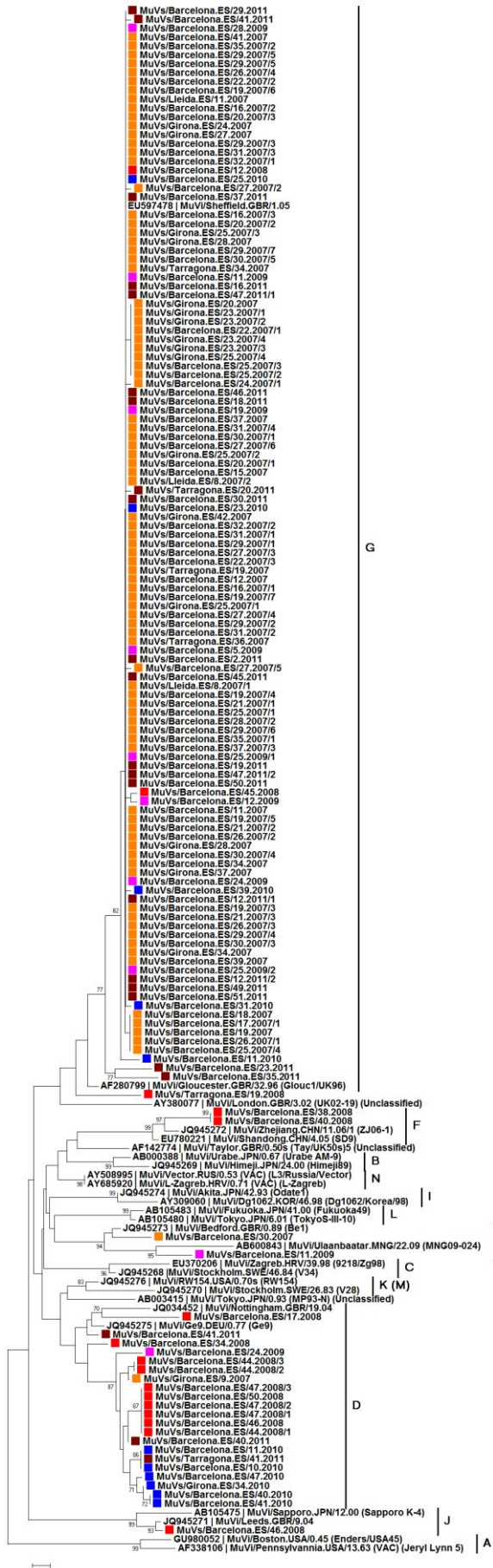
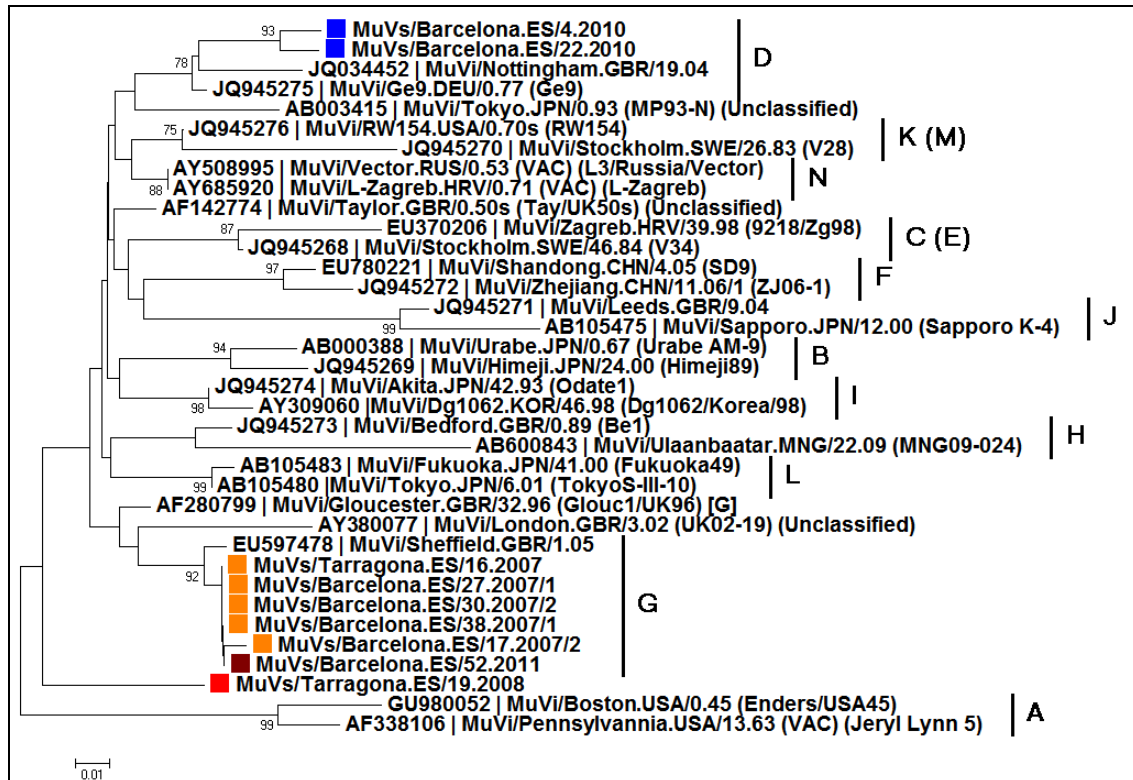
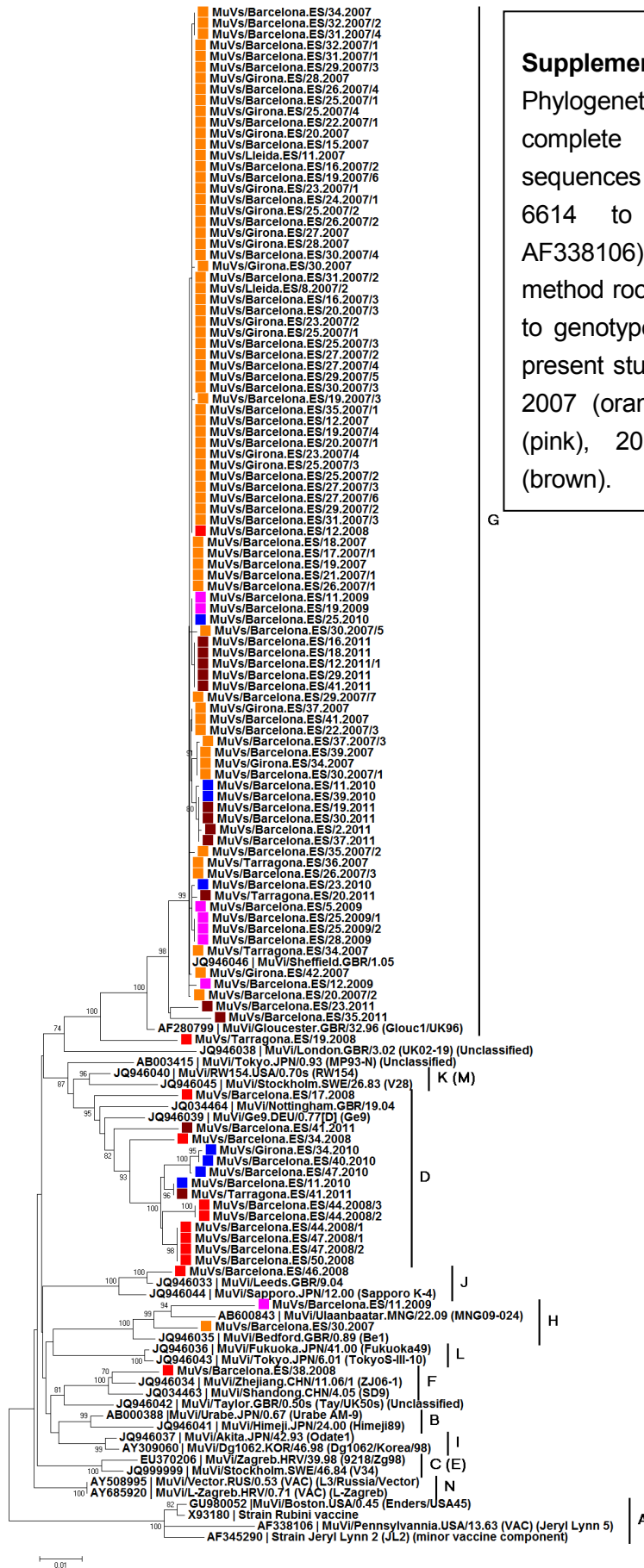


Figure 1: Phylogenetic reconstruction of complete coding SH protein with flanking non-coding region sequences (316 nucleotides, from 6218 to 6533 positions in AF338106) using Neighbor-Joining method rooted to strains belonging to genotype A. The strains of the present study are colored by year: 2007 (orange), 2008 (red), 2009 (pink), 2010 (blue) and 2011 (brown).

Supplementary Figure 1: Phylogenetic reconstruction of complete coding SH protein (174 nucleotides, from 6268 to 6441 positions in AF338106) using Neighbor-Joining method rooted to strains belonging to genotype A. The strains of the present study are coloured by year: 2007 (orange), 2008 (red), 2010 (blue) and 2011 (brown).



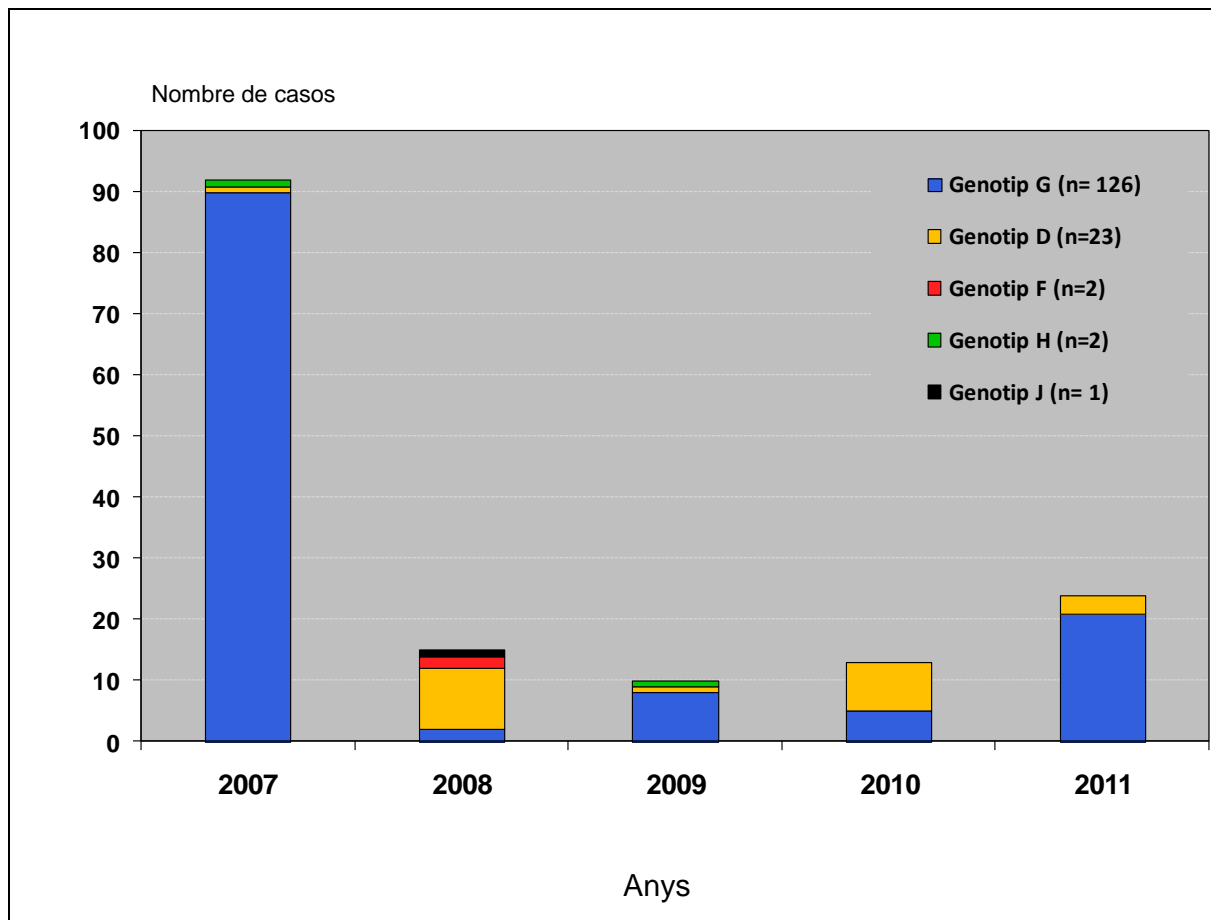


Supplementary Figure 2: Phylogenetic reconstruction of complete coding HN protein sequences (1749 nucleotides, from 6614 to 8362 positions in AF338106) using Neighbor-Joining method rooted to strains belonging to genotype A. The strains of the present study are colored by year: 2007 (orange), 2008 (red), 2009 (pink), 2010 (blue) and 2011 (brown).

Supplementary Table 2: Genetic divergences of complete coding SH and HN sequences of the present study at nucleotide and amino acid level. (1) The proportion (%) of nucleotide or amino acid differences per site from averaging over all sequence pairs within each group are shown.(2) Average genetic distance (%) between genotypes and reference JL5 (major Jeryl Lynn component of live vaccine) sequence (AF33106) are shown. The presence of n/c denotes cases in which it was not possible to estimate evolutionary distance.

Genotypes	SH coding-protein sequence						HN coding-protein sequence					
	Nucleotide Composition 174 nt. Positions			Amino Acid Composition 58 aa. positions			Nucleotide Composition 174 nt. Positions			Amino Acid Composition 583 aa. positions		
	Sequences (n)	Haplotypes (n)	Average Genetic Divergence within Group ⁽¹⁾	Genetic distance range (vs. JL5) ⁽²⁾	Average Genetic Divergence within Group ⁽¹⁾	Genetic distance range (vs. JL5) ⁽²⁾	Sequences (n)	Haplotypes (n)	Average Genetic Divergence within Group ⁽¹⁾	Genetic distance range (vs. JL5) ⁽²⁾	Average Genetic Divergence within Group ⁽¹⁾	Genetic distance range (vs. JL5) ⁽²⁾
Genotype G	126 (81%)	16	0,49%	13,22-14,94%	0,94%	14,04-19,30%	91 (83%)	24	0,18%	7,89-8,29%	0,21%	5,50-6,01%
Genotype D	23 (15%)	14	2,29%	11,49-14,94%	4,76%	14,04-19,30%	14 (13%)	9	1,70%	7,26-8,12%	0,90%	4,81-5,67%
Genotype H	2 (1%)	2	6,90%	14,37-15,52%	14,04%	21,05-24,56%	2 (1%)	2	3,09%	8,23-9,03%	1,55%	5,67-6,19%
Genotype F	2 (1%)	1	n/c	17,24%	n/c	26,32%	1 (<1%)	1	n/c	7,66%	n/c	4,64%
Genotype J	1 (<1%)	1	n/c	14,94%	n/c	21,05%	1 (<1%)	1	n/c	7,78%	n/c	5,50%
Unclassified	1 (<1%)	1	n/c	13,22%	n/c	15,79%	1 (<1%)	1	n/c	7,89%	n/c	6,01%
TOTAL	155	35					110	38				

Figure 2: Distribution of confirmed cases of mumps according to genotype detected. Catalonia 2007-2011.



References

1. Barskey AE, Glasser JW, LeBaron CW. Mumps resurgences in the United States: A historical perspective on unexpected elements. *Vaccine* 2009;27(44):6186–95.
2. World Health Organization. Mumps virus nomenclature update: 2012. *Wkly Epidemiol Rec.* 2012;22:217–24.
3. Rubin S, Plotkin S. Mumps vaccine. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, editors. *Vaccines*. Sixth Edit. Filadelfia: Elsevier Inc.; 2013. p. 419–46.
4. Šantak M, Lang-Balija M, Ivancic-Jelecki J, Košutić-Gulija T, Ljubin-Sternak S, Forcic D. Antigenic differences between vaccine and circulating wild-type mumps viruses decreases neutralization capacity of vaccine-induced antibodies. *Epidemiol Infect* 2013;141(6):1298–309.
5. Dayan GH, Quinlisk MP, Parker AA, Barskey AE, Harris ML, Schwartz JMH, et al. Recent resurgence of mumps in the United States. *N Engl J Med* 2008;358(15):1580–9.
6. Sane J, Gouma S, Koopmans M, de Melker H, Swaan C, van Binnendijk R, et al. Epidemic of mumps among vaccinated persons, The Netherlands, 2009–2012. *Emerg Infect Dis* 2014;20(4):643–8.
7. Marin M, Quinlisk P, Shimabukuro T, Sawhney C, Brown C, Lebaron CW. Mumps vaccination coverage and vaccine effectiveness in a large outbreak among college students—Iowa, 2006. *Vaccine* 2008;26(29-30):3601–7.
8. World Health Organization. Recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. *Bull World Heal Organ* 2003;03:1–51.
9. Krause CH, Eastick K, Ogilvie MM. Real-time PCR for mumps diagnosis on clinical specimens—comparison with results of conventional methods of virus detection and nested PCR. *J Clin Virol* 2006;37(3):184–9.
10. Palacios G, Jabado O, Cisterna D, de Ory F, Renwick N, Echevarria JE, et al. Molecular identification of mumps virus genotypes from clinical samples: standardized method of analysis. *J Clin Microbiol* 2005;43(4):1869–78.
11. Tamura K, Peterson D, Peterson N, Stecher G, Nei M, Kumar S. MEGA5: molecular evolutionary genetics analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods. *Mol Biol Evol* 2011;28(10):2731–9.

12. Glez-Peña D, Gómez-Blanco D, Reboiro-Jato M, Fdez-Riverola F, Posada D. ALTER: program-oriented conversion of DNA and protein alignments. *Nucleic Acids Res* 2010;38:W14–8.
13. Orenstein WA, Bernier RH, Dondero TJ, Hinman AR, Marks JS, Bart KJ, et al. Field evaluation of vaccine efficacy. *Bull World Health Organ* 1985;63(6):1055–68.
14. Jin L, Örvell C, Myers R, Rota PA, Nakayama T, Forcic D, et al. Genomic diversity of mumps virus and global distribution of the 12 genotypes. *Rev Med Virol* 2015;25(2):85–101.
15. Cui A, Brown DWG, Xu W, Jin L. Genetic variation in the HN and SH genes of mumps viruses: a comparison of strains from mumps cases with and without neurological symptoms. *PLoS One* 2013;8(4):e61791.
16. Barrabeig I, Costa J, Rovira A, Marcos M, Isanta R, López-Adalid R, et al. Viral etiology of mumps-like illnesses in suspected mumps cases reported in Catalonia, Spain. *Hum Vaccines Immunother.* 2015;11(1):282–7.
17. Echevarría J, Castellanos A, Sanz J, Pérez C, Palacios G, De Martínez Aragón M, et al. Circulation of mumps virus genotypes in Spain from 1996 to 2007. *J Clin Microbiol.* 2010;48(4):1245–54.
18. Rota JS, Turner JC, Yost-Daljev MK, Freeman M, Toney DM, Meisel E, et al. Investigation of a mumps outbreak among university students with two measles-mumps-rubella (MMR) vaccinations, Virginia, September-December 2006. *J Med Virol* 2009;81(10):1819–25.
19. Dayan GH, Rubin S. Mumps outbreaks in vaccinated populations: are available mumps vaccines effective enough to prevent outbreaks? *Clin Infect Dis* 2008;47(11):1458–67.
20. Carr M, Moss E, Waters A, Dean J, Jin L, Coughlan S, et al. Molecular epidemiological evaluation of the recent resurgence in mumps virus infections in Ireland. *J Clin Microbiol* 2010;48(9):3288–94.
21. Vandermeulen C, Roelants M, Vermoere M, Roseeuw K, Goubau P, Hoppenbrouwers K. Outbreak of mumps in a vaccinated child population: a question of vaccine failure? *Vaccine* 2004;22(21-22):2713–6.
22. Weibel R, Stokes J, Buynak E, Whitman J, Hilleman M. Live attenuated mumps-virus vaccine. 3. Clinical and serologic aspects in a field evaluation. *N Engl J Med* 1967;276(5):245–51.

23. Crowley B, Afzal MA. Mumps virus reinfection--clinical findings and serological vagaries. *Commun Dis Public Health* 2002;5(4):311-3.
24. Nöjd J, Tecele T, Samuelsson A, Orvell C. Mumps virus neutralising antibodies do not protect against reinfection with a heterologous mumps virus genotype. *Vaccine* 2001;19(13-14):1727-31.
25. World Health Organization. The immunological basis for immunization series. Module 16: Mumps. WHO. Immunization, Vaccines and Biologicals. Geneva; 2010.
26. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Measles, Rubella, Congenital Rubella Syndrome, and Mumps, 2013. *MMWR* 2013;62(RR-4).
27. LeBaron CW, Forghani B, Matter L, Reef SE, Beck C, Bi D, et al. Persistence of rubella antibodies after 2 doses of measles-mumps-rubella vaccine. *J Infect Dis* 2009;200(6):888-99.
28. Peltola H, Davidkin I, Paunio M, Valle M, Leinikki P, Heinonen O. Mumps and rubella eliminated from Finland. *JAMA* 2000;284(20):2643-7.
29. Rubin S, Mauldin J, Chumakov K, Vanderzanden J, Iskow R, Carbone K. Serological and phylogenetic evidence of monotypic immune responses to different mumps virus strains. *Vaccine* 2006;24(14):2662-8.
30. Ong G, Goh KT, Ma S, Chew SK. Comparative efficacy of Rubini, Jeryl-Lynn and Urabe mumps vaccine in an Asian population. *J Infect* 2005;51(4):294-8.

5. Discussió

5. Discussió

Les investigacions d'aquesta tesi doctoral es refereixen a alguns indicadors del procés de monitoratge per a l'eliminació del xarampió i de la rubèola i per al control de la parotiditis a Catalunya. La incidència de la malaltia i l'efectivitat de la vacuna triple vírica són indicadors indirectes de la immunitat de la població resident a Catalunya envers aquestes malalties i són emprats per a l'avaluació del procés d'assoliment dels objectius d'eliminació establerts per la Regió Europea de l'OMS. El monitoratge de la morbiditat declarada és fiable només quan la qualitat de la vigilància és elevada i els brots epidèmics d'aquestes malalties estan investigats amb exhaustivitat. Els resultats d'aquesta tesi s'han plantejat per aportar evidència científica sobre la qualitat del sistema de la vigilància a Catalunya, en el context dels programes d'eliminació i control d'aquestes malalties.

Xarampió

En el primer article es va estudiar l'efectivitat directa, indirecta i total del component antixarampionòs de la vacuna TV en el context d'un brot de xarampió que va afectar fonamentalment a infants atesos en centres d'educació infantil de primer i segon cicle, de l'àmbit de la Regió Sanitària Barcelona Sud durant el període de l'octubre del 2006 al gener del 2007. El coneixement de l'efectivitat de la vacuna i de la població susceptible a aquesta malaltia són indicadors essencials per a l'avaluació del procés d'eliminació del xarampió.

Aquest brot és un exemple de l'epidemiologia recent del xarampió a Catalunya, en el qual s'observa que per les elevades cobertures vacunals de la població catalana no hi va haver transmissió endèmica de la malaltia. La font d'infecció d'aquest brot va ser importada (cas índex de Bòsnia) i va generar petites associacions en població no vacunada que van produir cadenes de transmissió fins a terceres generacions, probablement per la dificultat per establir les mesures de control dins de les 72 hores de l'inici de símptomes del cas índex.²³⁶

La taxa d'atac global dels 15 centres educatius que van formar part de l'estudi va ser del 5,5% (77/1394) amb un rang del 0,7%-22,9%. Els infants que van assistir a les

classes de 6 a 11 mesos van presentar la taxa d'atac més elevada (22,4%), seguits pels infants que van anar a les classes de 12 a 23 mesos (9,7%).

En infants de 15 mesos o més, l'efectivitat vacunal d'una dosi de vacuna TV va ser del 95% (IC 95%, 87-98%) i de dues dosis del 100%. Aquestes dades són similars a les d'altres estudis de brots previs.^{189,237,238} L'estratègia de vacunació amb dues dosis de vacuna TV és molt efectiva per prevenir el xarampió, com també han mostrat altres autors.^{170,185,188}

Per a l'estudi de l'efectivitat indirecta i total es va considerar l'estat vacunal i la distribució dels infants en les aules dels centres educatius. D'aquesta manera es va poder estimar el benefici directe de la vacuna en les persones vacunades respecte a la reducció de la malaltia i el benefici indirecte per la reducció de la transmissió de la infecció als companys d'aula que hi fossin susceptibles.³³

Els infants de 6-11 mesos no tenien immunitat, ja que probablement no tenien anticossos materns ni havien estat vacunats segons el calendari vacunal sistemàtic, ni havien patit la malaltia prèviament. Per consegüent, no hi va haver immunitat de grup a les seves aules. Els infants de 12 a 23 mesos vacunats van compartir aula amb els infants no vacunats. L'efectivitat de la vacuna va ser del 89% en els vacunats, mentre que la immunitat de grup es va estimar en el 71%. El nivell de protecció existent a l'aula va ser insuficient per evitar la transmissió de la infecció. En els infants de 24 a 35 mesos i en els de 36 mesos o més, la vacuna va protegir el 98% dels vacunats. En els infants no vacunats es va observar una reducció del 80% i 88%, respectivament, en el nombre de casos esperats. En els vacunats la reducció va ser del 99% en les dues classes, per això la taxa d'atac en aquestes aules va ser baixa (1,2% i 0,8%, respectivament).

Les mesures de control es van establir, fonamentalment, a l'àmbit familiar i als centres educatius on hi va haver casos, tal i com estableix el protocol del Departament de Salut²³² i recomanen els organismes internacionals.^{32,50,52} Les mesures de post-exposició en els centres educatius consisteixen en: a) l'administració d'una dosi de vacuna TV dins de les 72 hores posteriors al contacte en les persones no immunitzades de 6 mesos o més d'edat que no presentessin contraindicacions a la vacuna TV; i b) l'aïllament del pacient en el domicili durant el període de transmissibilitat de la malaltia (4 dies abans de l'inici de l'exantema fins 4 dies després). Si havien passat les 72 hores des de l'exposició, s'administrava la vacuna

TV als infants que seguien en l'àmbit epidèmic o es relacionaven amb altres contactes del cas susceptibles per evitar casos secundaris o terciaris.

Aquestes activitats de control no van ser suficients per interrompre el brot. En els centres educatius inclosos a l'estudi no es va poder vacunar dins de les 72 hores de l'exposició. Per tant, va ser necessari establir una estratègia més comunitària, que va consistir en una campanya de vacunació en la qual es recomanava l'administració d'una dosi de vacuna TV als infants de 9 a 14 mesos residents a l'àrea on s'estava produint el brot epidèmic (Regió Sanitària de Barcelona), amb una segona dosi als 15 mesos als infants que van rebre la vacuna abans dels 12 mesos d'edat. També es va recomanar que els professionals sanitaris estiguessin correctament immunitzats amb dues dosis de vacuna si no havien patit la malaltia. Es va fer una campanya informativa adreçada a la població general sobre la malaltia i les mesures de prevenció. Aquestes estratègies es varen portar a terme a partir del 15 de gener de 2007.

Una de les mesures de control que va permetre controlar el brot des de mitjan gener de 2007 va ser la vigilància activa de les persones exposades per tal de poder fer l'aïllament dels nous casos al més aviat possible. Es van reforçar les mesures d'evicció a les llars d'infants i als centres educatius amb la instrucció que cap infant amb febre havia d'anar al centre educatiu. Si el motiu de l'absència de l'infant era per presència de febre, els centres educatius contactaven amb la unitat de vigilància epidemiològica de referència, i es feia, des d'aquell moment, el seguiment del possible cas. Si el cas es confirmava, els professionals sanitaris de la unitat de vigilància epidemiològica estaven preparats i coordinats amb els professionals de l'APS per realitzar, al més aviat possible, la intervenció en el centre educatiu mateix. L'aïllament de les persones malaltes va reduir el període de transmissibilitat en aquests àmbits escolars d'un dia (rang 1-7 dies) a menys d'un dia (rang 0-2 dies). Per mesurar la transmissibilitat de la infecció es va estimar el nombre reproductiu bàsic que va resultar 4,3 (IC 95%; 2,8-5,7); aquest valor indica una propagació moderada de la infecció en aquests centres educatius i va ser inferior a l'observat per altres autors en poblacions vacunades, si bé en aquests estudis no s'esmenta si es va realitzar l'aïllament dels pacients.^{239,240} La disminució del període de transmissibilitat en els centres escolars aconseguit per l'aïllament de les persones malaltes va permetre limitar la propagació de l'epidèmia, tal com indica la reducció del nombre reproductiu efectiu que va passar d'1,3 a l'inici del brot (setembre 2006) a 0,7 a mitjan gener de

2007. Si el nombre reproductiu efectiu és inferior a 1, el nombre de casos disminueix d'una generació a la següent, i per tant, finalitza el brot epidèmic. L'OMS recomana que aquest nombre sigui menor o igual a 0,7 per considerar eliminada la circulació del virus.^{10,241} Cal esmentar que la campanya de vacunació portada a terme per l'APS va durar aproximadament 3 mesos.

A Catalunya quan es va iniciar el brot es recomanava l'administració de la vacuna TV als infants de 15 mesos i 4 anys d'edat, com a mesura de preexposició. Aquesta edat es va establir tenint en compte els estudis d'immunogenicitat i d'eficàcia protectora de la vacuna realitzats als anys 1970-1980 que van mostrar que el risc de contraure la malaltia en els infants vacunats als 12 mesos era d'1,5 a 5 vegades superior que en els vacunats després d'aquesta edat.^{184,242,243} Estudis més recents mostren que en poblacions que tenen cobertures vacunals elevades es redueix la probabilitat de *boosting* natural, ja que la vacunació comporta l'augment dels nivells d'immunitat en la població, i consegüentment hi ha una pèrdua de transmissió de la infecció en la comunitat.³³

En les recomanacions sobre l'edat idònia per a la primera dosi de vacuna, cal considerar dos factors. Primer, l'edat més precoç possible a la que els infants poden generar anticossos contra el xarampió. En aquest aspecte cal tenir en compte que els anticossos passius transplacentaris poden interferir en la immunització, ja que poden neutralitzar el virus vacunal abans que pugui replicar-se i desenvolupar la immunitat artificial. Estudis més recents han mostrat que hi ha una disminució precoç d'anticossos materns transferits a partir dels 6 mesos d'edat, tant en els infants de mares vacunades com en els infants de mares que van passar el xarampió.²⁴⁴⁻²⁴⁶ I segon, que el grup d'edat presenti risc elevat de patir la malaltia o que hi tingui més susceptibilitat. La mediana d'edat del brot que va succeir a Catalunya va ser de 15 mesos (rang de 20 dies a 40 anys), i el 59% dels pacients van requerir ingrés hospitalari. Aquests arguments indicarien la conveniència d'administrar la primera dosi a l'edat més pròxima possible després de la pèrdua de la protecció conferida pels anticossos materns. La recomanació de l'OMS en països amb taxes baixes de transmissió del virus és que s'administri als 12 mesos d'edat.²⁴⁷

L'avaluació d'aquest brot va portar a les autoritats sanitàries a recomanar l'avançament de la vacunació sistemàtica amb la vacuna TV dels 15 als 12 mesos d'edat a partir de l'any 2008.²⁴⁸ En un hipotètic exercici en el qual durant el període d'aquest estudi els infants de 12 a 14 mesos d'edat haguessin estat vacunats amb la

mateixa cobertura (91,6%), el nombre de reproducció efectiu hagués estat de 0,4 en lloc d'1,3; per tant haurien emmalaltit 7 persones en comptes de 33 i la taxa d'atac en aquest grup d'edat hauria estat del 8,6% en lloc del 41%.

Actualment, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad aconsella la vacuna TV als 12 mesos d'edat, i totes les comunitats autònomes tenen fixada aquesta edat per a la primera dosi de la vacuna TV.²⁴⁹ Quan es va fer l'estudi solament 3 de les 19 comunitats autònomes tenien aquesta edat recomanada en el calendari de vacunacions. Pel que fa a la Unió Europea (UE), actualment, tots els països tenen la pauta de dues dosis de vacuna, però solament el 48,5% (15/31) d'ells tenen recomanada la primera dosi als 12 mesos en el calendari de vacunacions sistemàtiques. Dos països tenen el límit inferior als 11 mesos (Alemanya i Àustria), quatre als 13 mesos, set als 15 mesos, un als 16 mesos (França) i dos als 18 mesos (Islàndia i Suècia). El límit superior oscil·la entre els 14 i els 23 mesos. Les dades epidemiològiques de l'any 2015 mostren que segueix havent-hi una important circulació del virus pels diferents països de la Unió Europea. Les taxes d'incidència més elevades han estat: Croàcia (51,6/100.000 habitants), Àustria (35,3/100.000 habitants) i Alemanya (30,5/100.000 habitants) (dades no publicades).

L'any 2014, la cobertura vacunal de la primera dosi de vacuna antixarampionosa als països de la UE va ser del 93,3% i de la segona dosi de 88,6%. Tenint en compte que l'efectivitat de la vacuna TV és aproximadament del 95%, que la cobertura vacunal de la població no pot ser mai del 100%, i que els grups susceptibles tendeixen a agrupar-se en comunitats tancades, s'ha d'assolir necessàriament la cobertura vacunal recomanada per a dues dosis (>95%), i és convenient que la primera dosi sigui administrada als infants de 12 mesos d'edat a tots els països de la UE.

El mes de novembre de 2010 es va declarar un altre brot de xarampió a Catalunya que va durar fins a l'octubre de 2011. Per conèixer si l'estratègia vacunal d'avançar la primera dosi dels 15 mesos als 12 mesos establerta l'any 2008 arran del brot que es va produir els anys 2006-2007 havia estat efectiva, i per avaluar els indicadors del sistema de vigilància, es va dissenyar un estudi els resultats del qual es mostren a l'article número dos d'aquesta tesi.

En el període 2010-2011 es van notificar 489 sospites de xarampió a Catalunya, de les quals 305 es van considerar casos de xarampió (262 casos es van confirmar per laboratori, 12 casos per vincle epidemiològic i 31 van ser casos clínicament compatibles). La taxa d'atac va ser inferior respecte al brot que es va produir als anys 2006-2007 (4/100.000 i 6/100.000 habitants, respectivament). Aquests dos brots es van estendre al llarg de diversos mesos i van ocasionar diverses generacions de casos.

En el brot del 2010-2011 quasi la meitat dels casos es van succeir en adults joves (mediana d'edat de 23 anys); en canvi, en el brot del 2006-2007 van patir la malaltia els lactants majors (mediana d'edat de 15 mesos). Això pot ser explicat, en primer lloc, perquè a Catalunya les persones nascudes entre els anys 1971 i 1988 corresponen a les cohorts de naixement potencialment susceptibles a la malaltia, ja que molts d'ells no es van vacunar ni van patir el xarampió de manera natural. Aquestes persones si s'exposen al virus patiran la malaltia, com va succeir en aquest brot. En segon lloc, l'estratègia d'avançar la primera dosi dels 15 mesos als 12 mesos va ser efectiva, ja que en el brot del 2010-2011 hi va haver un 88% menys de casos en infants de 12 a 15 mesos que en el primer brot (12 casos *versus* 99 casos). A més, no es va observar transmissió a guarderies en infants de 12 mesos o més d'edat, mentre que en el brot anterior hi va haver 10 agrupacions o *clústers* a llars d'infants. Així doncs, és bàsica l'adaptació de les estratègies de vacunació a l'escenari epidemiològic per al control de la malaltia, ja que amb l'avançament de la vacunació s'ha evidenciat la protecció d'aquest grup d'edat. A d'altres països europeus en què la primera dosi es recomana a partir dels 15 mesos, la malaltia ha tingut una gran incidència.²⁵⁰⁻²⁵⁴

El percentatge d'hospitalització va ser més elevat en el brot del 2010-2011 que en el brot anterior, tant de manera global (29,8% *versus* 15,7%) com en els diferents grups d'edat considerats. En el cas concret dels lactants que eren massa petits per a la vacunació TV, aquest percentatge va ser més alt (27%) en comparació amb el brot anterior (13%) i altres brots descrits a la literatura.²⁵⁵ El 80% (73) de les persones hospitalitzades en el segon brot van presentar complicacions, i van ser els símptomes gastrointestinals, especialment vòmits i diarrees, més freqüents en els infants; i la pneumònia en les persones adultes.²⁵⁶ L'increment en el nombre d'ingressos hospitalaris podria reflectir una sensibilitat més gran per part dels professionals sanitaris, que no pas un augment de la gravetat de la malaltia.

La caracterització molecular per identificar el genotip es va realitzar en 227 mostres de les 238 mostres positives a RT-PCR, la qual cosa va permetre obtenir informació sobre els diferents virus que van circular i la seva procedència. En el primer brot es va detectar el genotip D4,²⁵⁷ mentre que en el segon van circular 5 genotips diferents. Els genotips B3 i D4 van ser els més detectats (65% i 29%, respectivament), seguits pels genotips D8, D9 (amb poca circulació a Europa) i G3 amb percentatges de detecció molt inferiors (3%, 2,5% i 0,5%, respectivament). Els genotips D8 i D9 es van relacionar amb casos esporàdics o petites agregacions de casos. El cas amb genotip G3 procedia del sud-est asiàtic; aquest genotip té escassa circulació a Europa.²⁵⁸ També, es van notificar 3 casos vacunals, en els quals es va detectar el genotip A-Vaccine que és el corresponent a la soca de la vacuna que s'administra actualment a Catalunya.

El fet que s'hagin detectat diferents genotips circulants, a diferència d'altres brots,^{214,251,259} suggereix que hi va haver diverses importacions. Dels 274 casos confirmats, es van identificar 26 casos importats (19 de fora de l'Estat espanyol i 7 d'altres comunitats autònomes), 208 casos es van classificar per vincle epidemiològic o per virologia, i en 40 casos no es va conèixer l'origen. 16 casos importats tenien l'origen a l'Europa central i occidental, i 9 dels quals tenien com a font d'infecció França. També es van declarar casos procedents del Regne Unit (4), Romania (1), Itàlia (1) i Suïssa (1). Els altres 3 casos importats provenien del Marroc (2) i l'Índia (1). Es va identificar el genotip D4 en 13 dels 19 casos importats de fora de l'Estat espanyol, els altres casos es van classificar com no tipables. Altres fonts d'exposició van ser les comunitats autònomes que tenien brots actius: Andalusia (genotips B3 i D4), Extremadura (genotip D4), Madrid (genotip D4), Múrcia (no es va poder tipificar), Balears (genotip D8) i Canàries (genotip D4). El genotip D4 és endèmic a l'Europa central i occidental i és el que va circular en la majoria de les comunitats autònomes.²⁶⁰

L'antecedent vacunal es va estudiar en 263 casos, ja que 36 tenien <12 mesos d'edat i 6 havien nascut l'any 1966 o abans. El 10% (26/263) havien rebut una dosi de vacuna TV, el 3% (8/263) dues dosis i el 87% (229/263) no n'havien rebut cap dosi. 87 casos d'1 a 21 anys no havien rebut cap dosi de vacuna TV (33%). Aquestes persones corresponen a cohorts nascudes entre els anys 1990 i 2009, cohorts en les quals la cobertura vacunal de la primera dosi superava el 90%, per la qual cosa es van considerar casos de xarampió evitables.

El 11% (32 casos) dels candidats a la vacunació van rebutjar la vacunació per motius filosòfics. Els primers casos identificats en aquest brot es van produir dins d'un entorn d'infants no vacunats per raons filosòfiques que va facilitar l'aparició de diverses cadenes de transmissió. La introducció del virus del xarampió dins un grup sense cobertura de vacunació, com són les persones que s'adhereixen al moviment antivacunes, pot causar un brot que afecti a persones no vacunades, tant de dins com de fora del grup, malgrat tenir la població resident a Catalunya una cobertura vacunal elevada (>90% per a la segona dosi).^{33,261} Aquest fet no es va observar en el brot anterior, en el qual el rebuig de la vacunació per motius filosòfics no va influir en la transmissió de la malaltia.²¹⁴ Diversos autors han estudiat aquest fenomen per esbrinar quines són les percepcions, les actituds i les opinions dels pares respecte de la vacuna TV. Majoritàriament, aquests pares tenen una actitud crítica, argumenten que el xarampió no és una malaltia perillosa i que és millor adquirir la immunitat de manera natural i no sobrecarregar el sistema immunitari. Consideren la vacuna com una intrusió artificial, i no perceben aquesta malaltia com una amenaça per a la salut de l'infant.²⁶²⁻²⁶⁴ Per contrarestar les pors i les percepcions errònies associades a la vacunació, cal realitzar campanyes proactives d'educació sanitària continuada, informant a la població amb l'evidència científica disponible per modificar la percepció respecte a la seguretat d'aquesta vacuna i sobre els perills de la malaltia.

L'estudi del brot va evidenciar diferents bosses de persones susceptibles: el 22% (66) dels afectats eren persones immigrants residents a Catalunya, l'11% (34) havien realitzat un viatge durant el període d'incubació de la malaltia dels quals 22 (7%) eren residents a Catalunya i 12 (4%) eren turistes o estudiants procedents de països on hi havia brots actius de xarampió, majoritàriament de França. Per detectar aquestes persones susceptibles adultes cal que els professionals de l'APS incorporin l'antecedent vacunal durant l'anamnesi, i que aquesta informació es disposi a la historia clínica.

Cal destacar també la infecció en 11 treballadors sanitaris que no estaven vacunats, a excepció d'un que havia rebut dues dosis de vacuna. Entre els professionals sanitaris, els metges interns residents van ser els més afectats, però també es van notificar casos en altres professionals sanitaris (infermeres, metges), en estudiants i també en treballadors dels serveis d'admissió i d'informació dels centres sanitaris. Els llocs de transmissió més freqüents van ser les sales d'espera de centres de salut i les zones d'urgències hospitalàries, especialment les de pediatria. Majoritàriament, els

treballadors van ser dones joves de 24-30 anys nascudes després de l'any 1980 i que haurien d'haver rebut dues dosis de vacuna TV. Diferents estudis mostren resultats similars respecte al sexe i l'edat dels treballadors sanitaris implicats en brots.^{254,265,266} És important que totes les persones que treballen en centres sanitaris que realitzen l'atenció al públic estiguin correctament vacunades enfront d'aquesta malaltia, per evitar la transmissió nosocomial.^{267,268} També caldria dissenyar espais separats per als pacients amb malalties infeccioses en els centres sanitaris i, en especial, en els serveis d'urgències, a més de tenir un control més efectiu i adequat de la gestió dels fluxos dels usuaris per evitar el contagi de malalties transmises per via respiratòria en aquests espais.

Com s'ha esmentat prèviament, es va produir un cas en un metge d'urgències hospitalàries correctament vacunat amb dues dosis, que va ser classificat com fracàs vacunal secundari. Aquest fet també s'ha observat en altres estudis.^{269,270} Es requereixen més estudis per investigar la causa d'aquest tipus de fracàs vacunal, i l'impacte que podria tenir en relació amb l'objectiu d'eliminació del xarampió.

La Regió Europea de l'OMS ha establert un conjunt d'indicadors per mesurar l'exhaustivitat de la vigilància del xarampió i la rubèola en els països membres. Aquests indicadors de qualitat (sensibilitat, oportunitat, diagnòstic de laboratori i investigació de brots) han de permetre identificar si n'hi ha transmissió al país i a la Regió. La sensibilitat del sistema es mesura amb la taxa de casos investigats i descartats per 100.000 habitants. L'oportunitat té dos components: l'oportunitat amb la qual es notifiquen els casos sospitosos als serveis de vigilància epidemiològica i l'oportunitat en l'inici de la investigació de cada cas. Hi ha dos indicadors relatius a la investigació en el laboratori: la taxa d'investigació de casos en el laboratori i el percentatge de brots en els quals s'ha identificat el genotip. Finalment, hi ha l'indicador que estima la capacitat d'investigar l'origen de la infecció mitjançant el percentatge de casos que tenen origen conegut. Els indicadors de l'avaluació de la qualitat del sistema de vigilància estudiats en aquesta tesi es mostren a la taula 8. No s'ha estimat l'indicador d'oportunitat de la investigació, ja que s'iniciarà el seu monitoratge a l'any 2017. A tall d'exemple, es pot indicar que a la Regió Sanitària Barcelona Sud l'indicador va ser del 99% en el període de l'estudi i l'objectiu OMS-Europa és del $\geq 80\%$.

Taula 8. Indicadors estàndard i objectius per monitorar la vigilància del xarampió mitjançant el registre d'MDO a Catalunya, 2006-2007 i 2010-2011

Indicador	Concepte	Objectiu	2006-2007	2010-2011	Estat
Taxa d'investigació en el laboratori	% de casos sospitosos amb mostra recollida i amb investigació de laboratori	≥80 %	81%	94,7%	Assolit
Taxa de casos descartats	Taxa de casos sospitosos investigats i descartats	≥2 casos per 100.000 h	2,1 casos per 100.000 h	2,4 casos per 100.000 h	Assolit
Identificació viral	% de brots amb genotip identificat	≥80 %	Genotip: 35% Variants: No	Genotip: 74% Variants: No	No assolit
Origen de la infecció identificat	% de casos identificats segons l'origen de la infecció	≥80 %	32%	74%	No assolit
Taxa d'incidència	Nombre de casos de xarampió (excloent els casos importats) per 1.000.000 h	<1 cas per 1.000.000 h	5 casos per 100.000 h	3,8 casos per 100.000 h	No assolit
Taxa d'oportunitat de la notificació	% de casos notificats en les primeres 48 hores de l'inici de l'exantema	≥80 %	89%	93%	Assolit
Cobertura vacunal	% d'infants d'1-2 anys vacunats 1a dosi % d'infants de 3-6 anys vacunats 2a dosi	≥95 % en les dues dosis	Mitjana 1a dosi: 98,9% Mitjana 2a dosi: 95%	Mitjana 1a dosi: 92,3% Mitjana 2a dosi: 91%	No assolit
Nombre reproductiu efectiu (Re)	1- (casos importats/ nombre de casos)	≤0,7	0,98	0,91	No assolit

Es considera que el sistema funciona adequadament quan la notificació anual de casos és almenys 1 cas sospitós per 100.000 habitants, i quan els indicadors de qualitat es mantenen o superen els objectius fixats. A més, cal tenir un monitoratge continu i sistemàtic de les cobertures de vacunació anuals per a ambdues dosis de vacuna. Durant el període 2010-2011, la sensibilitat de la vigilància ha estat de 6,4 casos sospitosos/100.000 habitants, molt superior a la taxa que es contempla a l'objectiu de detecció. Tanmateix, quan hi ha un brot d'aquesta magnitud, amb 489 sospites de xarampió, aquest indicador no s'hauria de tenir en compte, ja que solament és adequat en la fase final de l'eliminació de la malaltia.

En el 92% (452) dels casos sospitosos es va recollir mostra clínica, dels quals en el 58% se'n va tenir confirmació per laboratori (181 casos per RT-PCR en mostra faríngia, en 27 casos per IgM antixarmpió i en 54 casos per ambdues tècniques). La proporció de casos confirmats per laboratori o per vincle epidemiològic va ser elevada i solament el 4% dels casos es van classificar com a clínicament compatibles. En 180 casos descartats (98%) es van realitzar proves de laboratori; d'aquests, 18 es van descartar per tenir IgM negativa, 3 per tractar-se de xarmpió vacunal, 159 per haver resultat negativa la prova RT-PCR i no complir la definició de cas, i 4 per tenir un diagnòstic alternatiu.

La conclusió de la situació d'eliminació del xarmpió a Catalunya durant el període 2010-2011 és que no es va provar l'existència de transmissió endèmica de la malaltia. El fet que el nombre reproductiu efectiu es va mantenir per sota d'1, va facilitar que es pogués avançar en el procés d'eliminació, la qual cosa es va constatar en l'últim informe del Comitè Regional de Verificació de l'eliminació del xarmpió i la rubèola, que va considerar que, durant el període 2012-2014, a l'Estat espanyol s'havia interromput la transmissió autòctona del virus durant 12 mesos.²³⁰ També recomana reforçar les activitats d'immunització a les persones de més edat, als treballadors sanitaris i als treballadors immigrants com una qüestió d'urgència.

Els estudis seroepidemiològics en mostres representatives constitueixen un bon instrument per conèixer la immunitat protectora per grups d'edat, estrats socials i àmbit (urbà o rural). Aquesta informació, juntament amb l'estudi dels brots epidèmics, permet determinar on hi ha la possible acumulació de persones susceptibles i planificar les mesures de control adequades.^{271,272}

Un altre aspecte important de la vigilància és que la informació recollida ha d'estar vinculada a actuacions de prevenció i control. La vigilància en salut pública és la informació per a una acció oportuna i efectiva. Per poder conèixer l'efectivitat de la vacuna TV en les persones susceptibles exposades al xarmpió de 6 mesos o més d'edat, es va dissenyar l'estudi que es mostra a l'article número tres d'aquesta tesi.

L'evidència científica de l'efectivitat de la vacuna TV administrada com a profilaxi postexposició és limitada i controvertida. No hi ha cap estudi experimental que demostrï l'eficàcia del component antixarmpiós de la vacuna TV o de la vacuna

antixarampionosa en la prevenció de la malaltia quan s'administra dins de les 72 hores de l'exposició al virus. La recomanació està basada en pocs estudis observacionals, especialment dels anys 1960-1970, que no permeten conèixer els motius que existien per fixar el límit de les 72 hores. Són estudis amb un nombre de pacients reduït (5-25 casos) que tenen una metodologia poc detallada respecte a les persones participants i al temps transcorregut entre l'exposició i la vacunació, per la qual cosa les conclusions són discutibles.⁵¹

Aquest estudi es va realitzar en infants que van assistir a centres d'educació infantil de primer i segon cicle de la Regió Sanitària Barcelona Sud durant el període de transmissibilitat del cas índex, en el període d'octubre 2006 a gener 2007. Els resultats van mostrar que una dosi de vacuna TV va reduir el risc de xarampió als infants exposats quan es va administrar en els 3 primers dies de l'inici de l'exantema del cas índex, amb una efectivitat del 90,5% (IC del 95%, 34%-99%). Aquests resultats van ser similars als de diversos estudis publicats.^{14,18,26} Hi ha altres autors que no van concloure que la vacuna fos protectora de la malaltia, però cal esmentar que el nombre de persones que es van estudiar va ser molt reduït, la qual cosa fa difícil la generalització dels resultats.^{237,273}

En el nostre estudi, el nombre d'infants exposats (75) i posteriorment vacunats com a mesura de postexposició (54) va ser superior als dels estudis esmentats.^{237,273} La taxa d'atac secundària va ser inferior en les persones que van rebre la vacuna com a mesura postexposició que en les persones que no la van rebre (22% *versus* 62%) i aquestes diferències van ser significatives ($p < 0,001$). Si s'estratifica segons els dies transcorreguts entre l'inici de l'exantema del cas índex i el dia de la vacunació, s'observa que la taxa d'atac secundària dels infants vacunats ≤ 3 dies de l'inici de l'exposició del cas índex va ser del 5,9% ($p < 0,001$) amb l'efectivitat abans esmentada. A partir del quart dia de l'exposició, no hi va haver diferències significatives i l'efectivitat va ser menor, amb un límit inferior de l'interval de confiança del 95% que va arribar al zero.

L'any 2013, el Comitè Assessor sobre Pràctiques d'Immunització dels Estats Units (ACIP) va considerar efectiva la profilaxi postexposició per a la prevenció dels casos secundaris de xarampió si s'administra dins de les 72 hores que segueixen a l'exposició quan es tracta d'espais en els quals el contacte és limitat (escoles, guarderies o centres de salut), però que no sembla que sigui efectiva en espais en els quals el contacte és més intens, prolongat i proper (domicilis i guarderies petites), ja

que les persones en aquesta situació sovint hi estan exposades durant el període prodròmic, quan el cas índex és contagiós. Cal precisar que els estudis en contactes domiciliaris es van realitzar en mostres petites (menys de 10 persones que havien rebut la profilaxi postexposició).⁵²

La recomanació actual d'administrar la vacuna dins de les 72 hores de l'exposició és difícil d'aconseguir fora de l'àmbit familiar, fins i tot, en situació de brot epidèmic en què les mesures de control comunitàries es realitzen davant la sospita clínica (davant l'aparició d'un exantema maculopapular en un infant amb febre), sense esperar la confirmació del cas. Cal tenir present que en el moment en què hi ha el diagnòstic clínic de la malaltia, el pacient fa 4 dies que ha iniciat el període de transmissibilitat i 3 dies que ha iniciat la febre, aproximadament. Per tant, l'infant ha estat com a mínim 1 dia del període de transmissibilitat al centre educatiu i han transcorregut quasi 72 hores des de la possible l'exposició. L'administració de la vacuna TV als contactes escolars susceptibles el mateix dia de la sospita clínica del cas índex és una intervenció difícilment assolible, ja que cal informar els pares habitualment amb una xerrada informativa en el centre educatiu mateix, per posteriorment realitzar la vacunació, que prèviament els pares o tutors han d'autoritzar per escrit. Tanmateix, en aquest estudi la vacunació a les 72 hores de l'exposició del cas índex es va aconseguir en dues guarderies en les quals es van vacunar a 17 infants. Per dur a terme la intervenció dins del període de temps recomanat, és essencial que la sospita clínica es notifiqui de manera urgent (abans que transcorrin 24 hores), s'implementi la vigilància activa del cas i hi hagi una estreta coordinació entre els professionals assistencials de l'APS que realitzaran la vacunació i els professionals de salut pública.

Els nostres resultats indiquen que la recomanació de vacunar les persones exposades susceptibles al xarmpió en les 72 hores que segueixen a l'exposició és efectiva. De tota manera si han passat més de 72 hores també es recomana la vacunació TV en l'àmbit comunitari (llar d'infants, escoles, universitats, llocs de treball, etc.) als contactes susceptibles per prevenir la malaltia en futures exposicions, i per augmentar la immunitat del grup mitjançant l'augment de la proporció de persones immunes, ja que, en conseqüència, disminuirà la intensitat de la transmissió del virus³³ i s'evitaran casos terciaris o quaternaris. En l'àmbit familiar la recomanació seria la immunoglobulina humana inespecífica a partir del 3è dia fins al 6è dia de la postexposició.^{26,50,51}

No hi ha evidència que suggereixi que l'administració de la vacuna TV en el període presimptomàtic o en el període prodròmic de la malaltia incrementi el risc de reaccions adverses associades a la vacuna si el contacte susceptible resulta infectat.

Rubèola

La Regió Europea de l'OMS ha recomanat utilitzar la inclusió de la presència de febre i exantema a la definició clínica de la rubèola en la fase final de l'eliminació.^{9,10} És una definició molt sensible, que els professionals assistencials tenen molt integrada en el diagnòstic de sospita del xarampió, però no tant en el diagnòstic clínic de la rubèola, i que pretén assegurar que es detecten tots els casos esporàdics. L'any 2002 es va establir el sistema de vigilància reforçada en el pla d'eliminació d'aquesta malaltia a Catalunya, mitjançant la notificació urgent al sistema de malalties de declaració obligatòria (MDO), la confirmació de les sospites amb proves de laboratori i una investigació exhaustiva dels casos.²³³ Per conèixer si aquesta font de dades facilita una informació epidemiològica adequada de la rubèola postnatal i de la síndrome de rubèola congènita en relació amb altres sistemes de notificació, es va dissenyar l'estudi, els resultats del qual es mostren a l'article número quatre d'aquesta tesi.

L'estudi de la sensibilitat dels diferents registres de notificació va mostrar que per a la detecció de la rubèola postnatal durant el període 2002-2011, el sistema de notificació urgent va ser el que va mostrar un percentatge més elevat (32,5%; IC 95%:18,6%-49,1%). Ara bé, aquest registre és clarament insuficient per monitorar l'eliminació de la malaltia, ja que no va detectar 27 casos confirmats (67,5%) reportats per altres fonts de dades. Un punt essencial de tot sistema de vigilància és que sigui un instrument per a l'acció i cal esmentar que en tots els casos notificats pels diferents registres de la malaltia existents a Catalunya, els epidemiòlegs de camp van realitzar les mesures de control adequades.

El valor predictiu positiu d'aquest sistema de notificació va ser del 28,3% (IC 95%: 16,0%-43,4%), i va ser el més baix de les fonts de dades analitzades, a excepció del registre del CMBD que va ser del 0%. El valor predictiu positiu més elevat el va obtenir el registre de cribratge d'altres virus del programa d'eliminació del xarampió amb un 76,9% (IC 95% 46,1%-94,9%), però amb una sensibilitat del 25% (IC 95% 12,7%-41,2%). Per tant, es requereix una estratègia de vigilància més global per verificar l'objectiu d'eliminació d'aquesta malaltia, ja que el registre de les MDO

urgent, com a font de dades única, no va ser suficient per documentar el progrés de manera vàlida i exhaustiva.

Per a la vigilància de la síndrome de la rubèola congènita durant el període 2002-2011, el registre de les MDO individualitzades va mostrar la sensibilitat i el valor predictiu positiu més elevats (100%; IC 95%: 29,2%-100% i 60%; IC 95%: 14,7%-100%, respectivament). Malgrat que es considera un registre de bona qualitat i eficient per monitorar aquesta síndrome, cal incorporar el registre del CMBD a la vigilància activa de la malaltia amb una periodicitat com a mínim mensual, ja que aquest registre va detectar un cas que a causa del retard en la detecció va ser difícil d'investigar.

El nombre de casos confirmats de rubèola postnatal durant el període d'estudi va ser de 52 casos, observant-se majoritàriament en persones de 25 a 44 anys d'edat. El 57% dels casos van ser en homes. Aquests resultats coincideixen amb els estudis de seroprevalença realitzats a Catalunya, en què la prevalença d'anticossos antirubèola va ser inferior en els homes que en les dones.²⁷⁴ Això es podria explicar pel fet que la vacuna de la rubèola es va introduir a Catalunya abans en les dones que en els homes. Així, en les dones les cohorts de naixement que van rebre la vacuna antirubèola o el component antirubèola de la vacuna TV van ser les nascudes a partir de l'any 1967 fins ara mentre que en els homes van ser les cohorts nascudes a partir de l'any 1979.

La font d'infecció es va poder conèixer en el 46% (24/52) dels casos confirmats de rubèola postnatal i en el 67% (2/3) dels casos de la rubèola congènita. En els altres casos l'origen no es va poder determinar, tot i que no es van relacionar epidemiològicament amb cadenes de transmissió autòctones. La identificació dels genotips dels virus circulants a Catalunya es va iniciar l'any 2012, i per aquest motiu, durant el període d'estudi, no es va poder establir la procedència de les soques dels virus que van circular al nostre territori. L'indicador establert per l'OMS respecte a la identificació de la font d'infecció és que ha de ser superior al 80% de tots els casos notificats (taula 9).⁹ L'OMS recomana realitzar estudis d'epidemiologia molecular, com el genotipat de les soques del virus, com a part del programa de vigilància d'aquesta malaltia. Així, els estudis de caracterització genètica dels virus circulants conjuntament amb la informació epidemiològica permeten conèixer els patrons de transmissió existents i la font d'infecció dels casos.^{55,275,276} Això facilita diferenciar entre casos autòctons, importats o relacionats amb un cas importat, i entre casos esporàdics i relacionats amb un brot. A més, l'anàlisi filogenètica permet conèixer a

través de la base de seqüències de l'OMS, la seva distribució a escala internacional. A l'actualitat no es realitzen estudis virològics de manera rutinària i es fan només en el context de la recerca, per la qual cosa aquest indicador de la qualitat de la vigilància s'hauria de millorar.

Les fonts d'infecció dels casos importats van ser majoritàriament el Brasil, el Marroc i l'Equador. Tots els casos van esdevenir en persones no vacunades, i el 54% dels casos es van presentar en les dones immigrants. Aquestes dades estan en concordança amb els resultats obtinguts en estudis seroepidemiològics previs en mostres representatives de dones embarassades de Catalunya, en les quals la prevalença de susceptibilitat a la rubèola és superior en les dones immigrants que en les dones autòctones. A més, la majoria de dones immigrants susceptibles a la malaltia provenien de l'Amèrica del Sud i l'Àfrica.²⁷⁷⁻²⁷⁹ En conseqüència, és necessari reduir el nombre de persones susceptibles per evitar que el virus pugui circular a la comunitat, i per això s'ha d'administrar la vacuna a totes les persones que no mostrin evidència d'immunitat,²⁸⁰ i no només a les dones en edat reproductiva.²⁸¹

Respecte a la síndrome de la rubèola congènita, dels 3 casos confirmats solament es va conèixer l'origen de la infecció en dos, en els quals les mares van estar al Marroc i Polònia durant l'embaràs. Els tres casos tenien com antecedent que la mare no estava vacunada.

La confirmació dels casos per proves de laboratori és un component molt important del programa d'eliminació.²⁸²⁻²⁸⁴ Els resultats de l'estudi van mostrar que el percentatge de casos amb sospita clínica de rubèola postnatal i rubèola congènita en els quals es va sol·licitar la comprovació per part del laboratori va ser elevada (86%), però va ser superior al 90% a partir de l'any 2005. Aquest percentatge és superior al 80% fixat com a indicador de qualitat del sistema de la vigilància de la rubèola (taula 9).¹⁰

Durant el període d'estudi no es van relacionar epidemiològicament cadenes de transmissió autòctona. La sensibilitat del sistema de vigilància durant el període 2006-2011 va ser de 0,09 casos sospitosos per 100.000 h, per sota de l'objectiu de detecció del pla d'eliminació (almenys 1 cas sospitós/100000 h).^{9,10,229} La cobertura vacunal mediana del període va ser del 95,2% (rang: 89,4%-99,5%) per a la primera dosi i del 92% (rang: 86,2%-98,7%) per a la segona dosi durant el període d'estudi.

Els indicadors per a l'avaluació de la qualitat de la vigilància de la rubèola (taula 9) mostren valors inferiors als indicadors de qualitat de la vigilància del xarampió.

Taula 9. Indicadors estàndard i objectius per monitorar la vigilància de la rubèola mitjançant el registre d'MDO a Catalunya, 2006-2011

Indicador	Concepte	Objectiu	2006-2011	Estat
Taxa d'investigació en el laboratori	% de casos sospitosos amb mostra recollida i amb investigació de laboratori	≥80 %	90,5%	Assolit
Taxa de casos descartats	Taxa de casos sospitosos investigats i descartats	≥2 casos per 100.000 h	0,16 casos per 100.000 h	No assolit
Identificació viral	% de brots amb genotip identificat	≥80 %	0,0%	No assolit
Origen de la infecció identificat	% de casos identificats segons l'origen de la infecció	≥80 %	46%	No assolit
Taxa d'incidència	Nombre de casos de rubèola (excloent els casos importats) per 1.000.000 h	<1 cas per 1.000.000 h	0,32 casos per 1.000.000 h	Assolit
Taxa d'oportunitat de la notificació	% de casos notificats al sistema de vigilància en les primeres 48 hores de l'inici de l'exantema	≥80 %	64,5%	No assolit
Cobertura vacunal	% d'infants d'1-2 anys vacunats 1a dosi % d'infants de 3-6 anys vacunats 2a dosi	≥95 % en les dues dosis	Mitjana 1a dosi: 96,8% Mitjana 2a dosi: 93,8%	No assolit
Nombre reproductiu efectiu (Re)	1- (casos importats / nombre de casos)	≤0,7	0,5	Assolit

La conclusió del Comitè de Verificació de l'eliminació del xarampió i la rubèola per al període 2012-2014 a l'Estat espanyol va ser que hi va haver interrupció de la transmissió endèmica de la rubèola durant 24 mesos.²³⁰ Tanmateix, cal tenir present que la cobertura vacunal de la 2a dosi de TV a Catalunya durant aquest període va ser entre el 86% i el 89% (taula 6), inferior a la recomanada per l'OMS (≥95%).

Malgrat que aquests percentatges estan dins dels intervals del llindar d'immunitat de grup estimats pels models matemàtics (85%-90%) per a la interrupció de la malaltia,³³ i que l'efectivitat d'una dosi de vacuna TV per prevenir la malaltia és elevada (97%; IC 95%: 94%-100%),^{191,192} hi ha risc que es pugui restablir la circulació del virus al nostre país si no s'assoleixen cobertures més altes, com recomana l'esmentat Comitè al seu últim informe.²³⁰

Parotiditis

La clínica de la parotiditis és molt inespecífica, i hi poden haver altres agents etiològics que cursin amb la mateixa clínica (virus Epstein-Barr, virus parainfluença, adenovirus, virus influença, rinovirus, etc.). Tanmateix, no es realitza un diagnòstic diferencial amb altres virus de manera rutinària. Els casos declarats que compleixen la definició de cas es consideren casos sospitosos, malgrat que la detecció de la prova de la RT-PCR hagi estat negativa i s'hagi tractat de mostres que han estat correctament recollides en temps i forma. El cinquè article d'aquesta tesi pretén conèixer l'etiologia d'aquests casos classificats com a sospitosos, i valorar si la definició de cas emprada és adequada per a la vigilància de la parotiditis.

L'estudi es va realitzar en casos sospitosos de parotiditis amb RT-PCR negativa residents a la Regió Sanitària Barcelona Sud durant el període 2007-2011. La prevalença de detecció d'altres virus en pacients amb sospita clínica de parotiditis va ser del 51,5% (IC 95%: 41,7%-61,2%). El virus Epstein-Barr va ser el virus més detectat (24,8%), seguit pels virus parainfluença 3 i 2, i per l'adenovirus. Aquests virus podrien ser l'etiologia de la tumefacció parotídia dels pacients, ja que han estat implicats com a causa de parotiditis en diferents estudis realitzats amb proves serològiques o d'aïllament de virus,²⁸⁵⁻²⁸⁷ però també podria tractar-se d'una coinfecció amb el virus de la parotiditis. El coneixement actual no permet dirimir-ho.

Per poder conèixer la probabilitat que aquests casos sospitosos puguin no ser realment casos de parotiditis es van considerar dues variables: el temps de recollida de la mostra de saliva respecte a l'inici de símptomes dels pacients i l'estat de vacunació dels pacients amb la vacuna TV.

L'estudi de Rota *et al.*¹³⁸ mostra que la detecció del genoma del virus per RT-PCR disminueix després dels 2 dies de l'inici de símptomes amb independència de l'estat de vacunació del pacient. La sensibilitat d'aquesta prova en mostres de saliva és del

87% en mostres recollides el primer dia, del 78% en les recollides en els dos primers dies i del 41% en les recollides els 3 primers dies. Els resultats negatius en les mostres correctament recollides en els dos primers dies suggereixen que l'etiologia del quadre clínic pugui no ser pel virus de la parotiditis. A més, si es té en compte que l'efectivitat de dues dosis de vacuna TV és del 88% (rang 79%-95%) i d'una dosi del 78% (rang 75%-82%), es pot assumir que els pacients que van rebre dues dosis tenen menor probabilitat de presentar aquesta malaltia que els pacients no vacunats, especialment si la mostra s'ha recollit els dos primers dies de l'inici de símptomes del pacient.

En aquest estudi es van recollir 74 (73%) mostres de saliva durant els dos primers dies de l'inici de la tumefacció parotídia: 53 el primer dia i 21 el segon dia; i s'hi van detectar 39 virus. Els més freqüents van ser: el virus Epstein-Barr (21 casos), el virus parainfluença-3 (6 casos) i el virus parainfluença-2 (3 casos).

Si es consideren els criteris abans esmentats, probablement no siguin casos de parotiditis ni els 53 pacients dels quals es va recollir la mostra el primer dia ni els 13 pacients en els quals la mostra es va recollir el segon dia i estaven vacunats amb dues dosis de vacuna, ni els 7 pacients dels quals es va recollir la mostra el tercer dia i se'ls va detectar un altre virus en la mostra de saliva (taula 3 de l'article). Aquestes dades suggereixen que el 72% (73/101) dels casos classificats com a sospitosos de parotiditis molt probablement no van ser causats per aquest virus. Si aquestes dades s'extrapolen a les dades notificades a Catalunya, dels 629 casos classificats com a casos sospitosos de parotiditis durant el període d'estudi, 453 casos molt probablement no haurien estat causats pel virus de la parotiditis.

És essencial descartar adequadament l'etiologia dels casos sospitosos de parotiditis, amb resultat negatiu a les proves de detecció del virus per RT-PCR per poder millorar la classificació els casos notificats. Per consegüent, és recomanable realitzar el cribratge d'altres virus patògens, sempre que la mostra de saliva s'hagi recollit correctament després del segon dia de l'inici de la tumefacció. Això és d'especial importància quan la majoria dels casos sospitosos han estat prèviament vacunats, com és la situació de Catalunya.

La parotiditis és una malaltia potencialment eliminable, atès que compleix els criteris biològics, a més del fet que es podria beneficiar del programa d'eliminació del xarampió i la rubèola, però manca la voluntat social i política per establir aquest

objectiu. Actualment, encara no hi ha un criteri unificat per a la definició de cas en els països desenvolupats.²⁸⁸⁻²⁹⁰ Catalunya va establir el criteri de cas dels CDC d'Atlanta des de l'any 1997.⁵² L'ECDC va incorporar, l'any 2012, la presència de febre per considerar un cas de parotiditis. Si s'implementés aquesta definició als 63 casos confirmats per laboratori notificats durant el període d'estudi (2007-2011), solament es considerarien la meitat dels casos (32 casos), ja que 31 dels casos no van presentar febre. A fi de realitzar una vigilància epidemiològica adequada dels casos de parotiditis notificats, cal una definició de cas homogènia per a tots els països de la Regió Europea de l'OMS. La definició de cas sospitós establerta a Catalunya és més sensible, i sembla adequat mantenir-la. En canvi, caldria augmentar el valor predictiu positiu, mitjançant una definició de cas probable que impliqui realitzar la serologia a tots els casos amb resultat de la RT-PCR negativa i en la situació que no fos confirmatòria, descartar altres diagnòstics vírics, com anteriorment s'ha esmentat. La realització de la serologia té tres inconvenients. Primer, les persones prèviament vacunades o infectades poden no tenir una resposta IgM antiparotiditis o aquesta pot ser transitòria i no detectar-se en funció del moment de la recollida de la mostra.¹⁰⁶ Segon, la mostra de sèrum es recomana recollir-la a partir del setè dia de l'inici dels símptomes per evitar falsos negatius.²⁹¹ El fet d'haver de recollir la mostra en aquest període planteja la dificultat que la tumefacció parotídia ha desaparegut en la majoria dels infants i els pares no estan d'acord que es realitzi una prova cruenta als seus fills quan el quadre clínic està resolt. Tercer, les proves d'avidesa de l'IgG serien una bona eina per diferenciar entre infeccions recents o passades, però no estan disponibles com a diagnòstic de rutina. Si la serologia no es pot realitzar, caldria sol·licitar directament les proves confirmatòries d'altres virus.

A Europa s'observa des de fa aproximadament 10 anys un ressorgiment de la parotiditis, malgrat la implementació de programes de vacunació. Per poder conèixer els genotips dels virus que han circulat en el nostre territori i les característiques de les persones que han patit la malaltia es va dissenyar l'estudi que es mostra a l'article sisè d'aquesta tesi.

A Catalunya durant el període 2007-2011 es van confirmar mitjançant proves de laboratori 364 casos de parotiditis: 160 per RT-PCR, 174 per serologia i 30 per ambdues tècniques.

Els resultats d'aquest estudi mostren que hi va haver cocirculació de 5 genotips diferents i de diversos subgenotips del virus de la parotiditis, malgrat que el 40% dels pacients havien rebut dues dosis de vacuna TV. El genotip G va ser el més detectat durant tot el període d'estudi, especialment durant l'ona epidèmica de l'any 2007, seguit en freqüència pel genotip D. Echevarria *et al.* van estudiar la circulació del virus de la parotiditis durant el període 1996 a 2007, i van observar que el genotip G va iniciar la seva extensió a tot el territori espanyol a partir de l'any 2005.²⁹² Altres estudis realitzats a Europa i als Estats Units també van detectar la circulació del genotip G, especialment en brots que van afectar a persones vacunades amb dues dosis.^{195,293-297,299} Aquestes dades suggereixen que el genotip G és altament prevalent i té capacitat per propagar-se entre la població vacunada.

Els motius pels quals les persones vacunades presenten la malaltia encara no estan clars. En un principi es va plantejar que podia ser una fallada vacunal primària, però actualment se suggereix que hi ha altres possibles explicacions com les diferències antigèniques entre els virus circulants i el virus vacunal que podrien permetre la infecció per virus heteròlegs (*immune escape*),^{300,301} o la pèrdua d'immunitat secundària (*waning immunity*). Alguns autors han suggerit que l'explicació podria ser el contacte amb densitat elevada de persones (nombre de persones per superfície), com succeeix en els centres escolars o la universitat.²⁹⁶

El virus de la parotiditis té un sol serotip, i s'ha acceptat històricament que la immunitat induïda per una soca protegeix enfront de la reinfecció de qualsevol altra soca. Tanmateix, el nombre de casos de parotiditis en persones vacunades ha fet que es replantegés aquesta teoria. Actualment, es considera la possibilitat que determinades soques del virus de la parotiditis puguin escapar de la neutralització dels anticossos induïts per la vacuna, ja que s'han observat diferents patrons geogràfics de circulació dels genotips del virus en funció de les diferents soques vacunals. Alguns estudis han suggerit que els anticossos neutralitzants són específics de la soca vacunal, i que la protecció humoral no és suficient per evitar la reinfecció de genotips virals heteròlegs.³⁰¹ En el nostre estudi, les diferències detectades entre les soques circulants i la soca vacunal (soca Jeryl Lynn) en relació amb l'alineació de seqüències d'aminoàcids indiquen que la majoria de les substitucions d'aminoàcids eren específiques de genotip. D'altres substitucions d'aminoàcids menys freqüents podrien estar relacionades amb canvis en les característiques antigèniques, però calen més estudis per caracteritzar aquestes mutacions. A més, altres proteïnes

virals, com la proteïna de fusió que no ha estat estudiada, podria estar implicada en la neutralització.

Tot i que els nostres resultats suggereixen una *immune escape*, també hi ha dades que indiquen la possibilitat d'una pèrdua d'immunitat. Aquest plantejament està sustentat en diversos aspectes. Primer, la pèrdua d'immunitat podria estar relacionada amb el temps des de la vacunació, i el risc de contreure la malaltia augmentaria per cada any que passa des de la vacunació.³⁰² En el nostre estudi, el 88% dels pacients amb detecció de genotip G van rebre la segona dosi de la vacuna TV als 10 anys o més de l'inici dels símptomes. Segon, l'eficàcia de la soca vacunal Jeryl Lynn demostrada en assajos clínics (92%-96%)^{113,165} és superior a l'efectivitat de la vacuna TV mostrada en els estudis observacionals: (efectivitat d'una dosi del 75%-82% i dues dosis del 79%-95%).^{52,92,155,169,194,196,197,303} L'estimació de la mediana de l'efectivitat vacunal observada en els casos confirmats a Catalunya durant el període de l'estudi va ser similar, del 86% per a una dosi i del 88,5% per a dues dosis. Tercer, la parotiditis s'ha considerat fins ara una malaltia típica de la infància; en canvi les nostres dades mostren que el 58% dels pacients tenien una edat superior als 15 anys i solament el 10% tenien menys de 5 anys. Altres autors han descrit un augment dels casos en adults joves.^{294,304} Un darrer aspecte a destacar és que aquests resultats són similars als de diversos estudis serològics en els quals s'ha observat una disminució del nivell d'anticossos neutralitzants en relació amb el temps transcorregut des de la vacunació.^{78,175,294}

L'OMS recomana realitzar estudis d'epidemiologia molecular de les soques circulants, com a part del programa de vigilància, per tal de conèixer el patró de circulació i l'evolució del virus. És bàsic conèixer les característiques epidemiològiques del virus, així com la seva variació antigènica, mitjançant l'ús d'estudis de genotipificació utilitzant l'anàlisi filogenètica.⁹⁰ En aquest estudi es va observar que la seqüenciació del gen *small hydrophobic* (SH) i de la seqüència de la proteïna *hemmagglutinin-neuraminidase* (HN) van proporcionar els mateixos resultats que el genotipatge. Només una soca no es va poder classificar tot i que se'n va realitzar la seqüenciació d'SH i d'HN segons les directrius de l'OMS.⁹⁰ La diversitat genètica entre les seqüències de nucleòtids d'SH i d'HN en els diferents genotips es va mostrar dins dels rangs de 5% a 21% i el 2% a 9%, respectivament, com també han observat altres autors.²⁹⁵

S'han descrit brots en poblacions vacunades amb la soca vacunal Jeryl Lynn, però també amb les soques vacunals Urabe AM9 i Leningrad-Zagreb. Per tant, plantejar el desenvolupament d'una nova vacuna probablement no seria la solució a l'actual problema de la parotiditis. En canvi, la revacunació amb una tercera dosi de vacuna en els adolescents podria reparar la pèrdua d'immunitat, com alguns autors ja han proposat.¹¹⁰

6. Conclusions

6. Conclusions

1. L'efectivitat de la vacuna triple vírica (TV) enfront del xarampió com a mesura de profilaxi preexposició en els infants de 15 mesos o més d'edat assistents a centres d'educació infantil va ser del 95% (IC 95% 87%-98%) per a una dosi de vacuna i del 100% (IC 95% 100%) per a dues dosis.
2. L'efectivitat de la vacuna TV administrada dins de les 72 hores de l'inici de l'exantema del cas índex com a mesura de profilaxi postexposició en els contactes susceptibles de centres d'educació infantil va ser del 90,5% (IC 95% 34%-99%).
3. L'estratègia establerta l'any 2008 a Catalunya d'avançar la primera dosi de la vacuna TV dels 15 mesos als 12 mesos d'edat va ser efectiva, atès que es va observar una disminució del 88% de casos en els infants de 12 a 14 mesos en el brot de xarampió dels anys 2010-2011.
4. En el període 2010-2011 van circular 5 genotips diferents del virus del xarampió a Catalunya. El genotip més detectat va ser el genotip B3 (65%), seguit pel genotip D4 (29%). En el 68% del casos importats es va detectar el genotip D4 i la font d'infecció va ser majoritàriament l'Europa central i occidental. En el brot 2006-2007 l'únic genotip detectat va ser el genotip D4.
5. En el brot de xarampió 2010-2011 es van detectar diferents grups específics de població susceptibles: persones immigrants (22%), viatgers (11%) i treballadors sanitaris (4%). Per identificar les persones adultes susceptibles cal incorporar l'antecedent vacunal en la historia clínica de l'atenció primària o en els serveis de prevenció de salut laboral en el cas de treballadors sanitaris.
6. El 11% dels candidats a la vacunació la van rebutjar per raons filosòfiques en el brot de xarampió 2010-2011. Atès que la introducció del virus del xarampió dins un grup sense cobertura de vacunació pot causar casos en persones no vacunades també fora del grup, és necessari aconseguir que totes les persones per a les quals no hi hagi contraindicació a la vacuna TV es vacuin.

7. La vigilància de la rubèola postnatal en el període 2002-2011 va mostrar que el registre de notificació urgent de les MDO va tenir la sensibilitat més elevada (32,5%; IC 95%:18,6%-49,1%) i el registre del cribratge d'altres virus del programa d'eliminació del xarampió el valor predictiu positiu més alt (76,9%; IC 95% 46,1%-94,9%). Per a la síndrome de la rubèola congènita, el registre de les MDO individualitzades va mostrar la sensibilitat i el valor predictiu positiu més elevats ((100%; IC 95% 29,2%-100%) i (60%; IC 95% 14,7%-100%), respectivament).
8. Tot i que un dels indicadors de qualitat per monitorar el procés d'eliminació de la rubèola com és la taxa de casos investigats pel laboratori va ser molt elevat (>90% en els últims anys), d'altres com l'indicador de l'origen de la infecció només es va poder obtenir en el 46% dels casos. Cal incrementar els esforços per obtenir aquesta informació en tots els casos.
9. Durant el període 2007-2011, en el 51% dels pacients amb sospita clínica de parotiditis que tenien resultat negatiu a la prova de RT-PCR en mostra de saliva es van detectar altres virus. El virus Epstein-Barr va ser el més freqüent (24,8%), seguit pel virus parainfluença 3 (8%) i amb igual proporció (4%) els virus parainfluença 2 i l'adenovirus.
10. Si es té en compte la data de recollida de la mostra clínica respecte a l'inici de la tumefacció parotídia i l'estat vacunal del pacient, es pot suggerir que el 72% dels casos de l'estudi classificats com a casos sospitosos de parotiditis molt probablement no van ser causats per aquest virus. Seria convenient realitzar en aquests pacients serologia o cribratge d'altres virus per poder descartar la malaltia.
11. En el període 2007-2011 hi va haver cocirculació de 5 genotips diferents del virus de la parotiditis a Catalunya, malgrat que el 40% dels pacients havien rebut dues dosis de vacuna TV. El genotip G va ser el més detectat durant tot el període d'estudi.
12. Els estudis d'epidemiologia molecular en els quals s'ha investigat el genotip del virus i les seves variacions antigèniques han estat essencials per identificar les cadenes de transmissió del virus de la parotiditis a Catalunya. Seria convenient que aquesta informació estigués integrada en una base de dades global de seqüències.

7. Bibliografia

1. Dowdle WR. The principles of disease elimination and eradication. *Bull World Health Organ* 1998;76 (Suppl 2):22–5.
2. Dowdle WR, Hopkins DR. *The Eradication of Infectious Diseases (Dahlem Workshop Reports)*. Chichester: John Wiley and Sons; 1998.
3. World Health Organization. Post-conference Small Group report. *Bull World Health Organ* 1998;76:113.
4. De Serres G, Gay NJ, Farrington CP. Epidemiology of transmissible disease after elimination. *Am J Epidemiol* 2000;151:1039–48.
5. World Health Organization. Report of the 26th Meeting of the European Regional Certification Commission for Poliomyelitis Eradication. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2013:1–35.
6. World Health Organization, Global Commission for the Certification of Smallpox Eradication. *The global eradication of smallpox: final report of the Global Commission for the Certification of Smallpox Eradication*, Geneva, December 1979. Ginebra: World Health Organization; 1980.
7. Quadros CA. Antecedentes y perspectivas para la erradicación de las enfermedades virales. *Vacunas* 2003;4:132–7.
8. World Health Organization. *Global eradication of measles. Report by the Secretariat*. Ginebra: World Health Organization; 2010.
9. World Health Organization. *Surveillance Guidelines for measles, rubella and congenital rubella syndrome in the WHO European Region*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2012.
10. World Health Organization. *Eliminating measles and rubella. Framework for the verification process in the WHO European Region*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2014.
11. World Health Organization. *Targets for health for all. Targets in support of the European regional strategy for health for all*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1985.
12. Expanded Programme on Immunization. *European conference on immunization policies*. *Wkly Epidemiol Rec* 1985;60:165–8.
13. World Health Organization. *Operational targets for EPI diseases*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1996.
14. Aylward B, Hennessey KA, Zagaria N, Olivé JM, Cochi S. When is a disease eradicable? 100 years of lessons learned. *Am J Public Health* 2000;90: 1515–20.
15. Goodman RA, Foster KL, Trowbridge FL, Figueroa JP. Global disease elimination and eradication as public health strategies. *Bull World Health Organ* 1998;76:1–162.
16. Fenner F. Candidate viral diseases for elimination or eradication. *Bull World Health Organ* 1998;76 (Suppl 2):68–70.
17. Orenstein WA, Strebel PM, Papania MJ, Sutter RW, Bellini WJ, Cochi SL. Measles eradication: Is it in our future? *Am J Public Health* 2000;90:1521–5.

18. Salmi AA. Measles Virus. A: Murray P, editor. *Manual of Clinical Microbiology*. 7a ed. Washington: ASM press; 1999, p. 951–8.
19. Griffin DE. Measles Virus. A: Kniper DM HP, editor. *Fields Virology*. 5a ed. Filadèlfia: Wolters Kluwer; 2007. p. 1552–85.
20. Strebel PM, Papania MJ, Fiebelkorn AP, Halsey NA. Measles vaccine. A: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, editors. *Vaccines*. 6a ed. Filadèlfia: Elsevier; 2013. p. 352–87.
21. Mulders MN, Truong AT, Muller CP. Monitoring of measles elimination using molecular epidemiology. *Vaccine* 2001;19:2245–9.
22. World Health Organization. Measles virus nomenclature update: 2012. *Wkly Epidemiol Rec* 2012;9:73–80.
23. Koplik H. The diagnosis of the invasion of measles from a study of the exanthema as it appears on the buccal mucous membrane. *Arch Pediatr* 1962;79:162–5.
24. Heyman D, editor. *Control of Communicable Diseases Manual*. 20a ed. Washington: American Public Health Association; 2015.
25. Gershon AA. Measles Virus. A: Mandell G, Bennett J, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8a ed. Filadèlfia: Elsevier; 2014. p. 1967–73.
26. American Academy of Pediatrics. Measles. A: Kimberlin D, Brady M, Jackson M, Long S, editors. *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 30a ed. Elk Grove Village, IL; 2015. p. 209–34.
27. Gray MM, Hann IM, Glass S, Eden OB, Jones PM, Stevens RF. Mortality and morbidity caused by measles in children with malignant disease attending four major treatment centres: a retrospective review. *Br Med J* 1987;295:19–22.
28. Kernahan J, McQuillin J, Craft AW. Measles in children who have malignant disease. *Br Med J* 1987;295:15–8.
29. Perry RT, Halsey NA. The clinical significance of measles: a review. *J Infect Dis* 2004;189 (Suppl 1):S4–16.
30. Siegel M, Fuerst HT. Low birth weight and maternal virus diseases. A prospective study of rubella, measles, mumps, chickenpox, and hepatitis. *JAMA* 1966; 197:680–4.
31. Eberhart-Phillips JE, Frederick PD, Baron RC, Mascola L. Measles in pregnancy: a descriptive study of 58 cases. *Obstet Gynecol* 1993;82:797–801.
32. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology of Vaccine Preventable Diseases. Pinkbook*. 13a ed. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S E, editors. Washington DC: Public Health Foundation; 2015.
33. Fine PE, Mulholland K. Community immunity. A: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, editors. *Vaccines*. 6a ed. Filadèlfia: Elsevier; 2012. p.1395–412.
34. Anderson RM, May RM. *Infectious diseases of humans: dynamics and control*. Oxford: Oxford University Press; 1991.

35. Centers for Disease Control and Prevention. Measles. A: Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases. Atlanta:Department of Health and Human Services; 2013. p. 1–21.
36. Organización Mundial de la Salud. Manual para el diagnóstico de laboratorio de la infección por los virus del sarampión y de la rubéola. 2a ed. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2006.
37. Riddell MA, Chibo D, Kelly HA, Catton MG, Birch CJ. Investigation of optimal specimen type and sampling time for detection of measles virus RNA during a measles epidemic. *J Clin Microbiol* 2001;39:375–6.
38. Ramsay M, Brugha R, Brown D. Surveillance of measles in England and Wales: implications of a national saliva testing programme. *Bull World Health Organ* 1997;75:515–21.
39. Thomas B, Beard S, Jin L, Brown KE, Brown DWG. Development and evaluation of a real-time PCR assay for rapid identification and semi-quantitation of measles virus. *J Med Virol* 2007;79:1587–92.
40. Hummel KB, Lowe L, Bellini WJ, Rota PA. Development of quantitative gene-specific real-time RT-PCR assays for the detection of measles virus in clinical specimens. *J Virol Methods* 2006;132:166–73.
41. Mayo DR, Brennan T, Cormier DP, Hadler J, Lamb P. Evaluation of a commercial measles virus immunoglobulin M enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 1991;29:2865–7.
42. Ratnam S, Tipples G, Head C, Fauvel M, Fearon M, Ward BJ. Performance of indirect immunoglobulin M (IgM) serology tests and IgM capture assays for laboratory diagnosis of measles. *J Clin Microbiol* 2000;38:99–104.
43. World Health Organization. Measles. Mortality Reduction and Regional Elimination. Strategic Plan 2001-2005. Ginebra: World Health Organization; 2001.
44. Public Health England. Measles. A: Salisbury D, Ramsay M, Noakes K, editors. Immunisation against infectious disease: The Green Book. Londres: Public Health England; 2013. p. 209–34.
45. LeBaron CW, Beeler J, Sullivan BJ, Forghani B, Bi D, Beck C, et al. Persistence of measles antibodies after 2 doses of measles vaccine in a postelimination environment. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;16:294–301.
46. Davidkin I, Jokinen S, Broman M, Leinikki P, Peltola H. Persistence of measles, mumps, and rubella antibodies in an MMR-vaccinated cohort: a 20-year follow-up. *J Infect Dis* 2008;197:950–6.
47. World Health Organization. Report on a collaborative study to investigate the relationship between the 1st IRP and the 2nd and 3rd International Standards for Anti-Measles Serum/Plasma, in both ELISA and PRNT. Ginebra: Expert Committee on Biological Standardization; 2007.
48. Ordman CW, Jennings CG, Janeway CA. Chemical, clinical, and immunological studies on the products of human plasma fractionation. XII. The use of concentrated normal human serum gamma globulin (human immune serum globulin) in the prevention and attenuation of measles. *J Clin Invest* 1944;23:541–9.

49. Janeway CA. Use of Concentrated Human Serum gamma-globulin in the prevention and attenuation of measles. *Bull N Y Acad Med* 1945;21:202–22.
50. Health Protection Agency. Post exposure prophylaxis for measles: Revised Guidance. Londres: Health Protection Agency; 2009.
51. Barrabeig I. ¿Qué conducta de profilaxis postexposición al virus del sarampión es la más indicada en nuestro medio? *Formació Médica Continuada en Atenció Primària* 2011;5:303–6.
52. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013. *MMWR Recomm Rep* 2013;62(RR-4):1-34.
53. Pettersson RF, Oker-Blom C, Kalkkinen N, Kallio A, Ulmanen I, Kääriäinen L, et al. Molecular and antigenic characteristics and synthesis of rubella virus structural proteins. *Rev Infect Dis* 1985;7 (Suppl 1):S140–9.
54. Chernesky MA, Mahony JB. Rubella Virus. A: Murray PR, editor. *Manual of clinical microbiology*. 7a ed. Washington: ASM press; 1999. p. 964–9.
55. World Health Organization. Update of standard nomenclature for wild-type rubella viruses, 2007. *Wkly Epidemiol Rec* 2007;82:216–22.
56. Zhou Y, Ushijima H, Frey TK. Genomic analysis of diverse rubella virus genotypes. *J Gen Virol* 2007;88:932–41.
57. Sever JL. Epidemiologia de la Rubeola. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana* 1967;1-7.
58. American Academy of Pediatrics. Rubella. A: Kimberlin D, Brady M, Jackson M, Long S, editors. *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28 ed. Elk Grove Village, IL; 2015. p. 343–64.
59. Gershon AA. Rubella Virus. A: Mandell G, Bennett J, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8a ed. Filadèlfia: Elsevier; 2014. p. 1875–80.
60. Reef SE, Plotkin SA. Rubella vaccine. A: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, editors. *Vaccines*. 6a ed. Filadèlfia: Elsevier; 2013. p. 688–717.
61. Fraser JR, Cunningham AL, Hayes K, Leach R, Lunt R. Rubella arthritis in adults. Isolation of virus, cytology and other aspects of the synovial reaction. *Clin Exp Rheumatol*;1:287–93.
62. Morse EE, Zinkham WH, Jackson DP. Thrombocytopenic purpura following rubella infection in children and adults. *Arch Intern Med* 1966;117:573–9.
63. Bayer WL, Sherman FE, Michaels RH, Szeto IL, Lewis JH. Purpura in congenital and acquired rubella. *N Engl J Med* 1965;273:1362–6.
64. Sherman FE, Michaels RH, Kenny FM. Acute encephalopathy (encephalitis) complicating Rubella. Report of cases with virology studies, cortisol-production determinations, and observations at autopsy. *JAMA* 1965;192:675–81.
65. Miller E, Cradock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet* 1982;2:781–4.

66. Centers for Disease Control and Prevention. Rubella. A: Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases. Atlanta: CDC; 2013. p. 14.1–14.11.
67. Best JM, O'Shea S, Tipples G, Davies N, Al-Khusaiby SM, Krause A, et al. Interpretation of rubella serology in pregnancy--pitfalls and problems. *BMJ* 2002;325:147–8.
68. Herrmann KL. Available rubella serologic tests. *Rev Infect Dis* 1985;7 (Suppl 1):S108–12.
69. Chernesky MA, Wyman L, Mahony JB, Castriciano S, Unger JT, Safford JW, et al. Clinical evaluation of the sensitivity and specificity of a commercially available enzyme immunoassay for detection of rubella virus-specific immunoglobulin M. *J Clin Microbiol* 1984;20:400–4.
70. Hedman K, Rousseau S. Measurement of avidity of specific IgG for verification of recent primary rubella. *J Med Virol* 1989;27:288–92.
71. Wilson KM, Di Camillo C, Doughty L, Dax EM. Humoral immune response to primary rubella virus infection. *Clin Vaccine Immunol* 2006;13:380–6.
72. Public Health England. Rubella. A: Salisbury D, Ramsay M, Noakes K, editors. Immunisation against infectious disease: The Green Book. Londres: Public Health England; 2013. p. 343–65.
73. Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17:1055–65.
74. Matter L, Kogelschatz K, Germann D. Serum levels of rubella virus antibodies indicating immunity: response to vaccination of subjects with low or undetectable antibody concentrations. *J Infect Dis* 1997;175:749–55.
75. Miller E, Hill A, Morgan-Capner P, Forsey T, Rush M. Antibodies to measles, mumps and rubella in UK children 4 years after vaccination with different MMR vaccines. *Vaccine* 1995;13:799–802.
76. Boulianne N, De Serres G, Ratnam S, Ward BJ, Joly JR, Duval B. Measles, mumps, and rubella antibodies in children 5-6 years after immunization: effect of vaccine type and age at vaccination. *Vaccine* 1995;13:1611–6.
77. Christenson B, Böttiger M. Long-term follow-up study of rubella antibodies in naturally immune and vaccinated young adults. *Vaccine* 1994;12:41–5.
78. Davidkin I, Peltola H, Leinikki P, Valle M. Duration of rubella immunity induced by two-dose measles, mumps and rubella (MMR) vaccination. A 15-year follow-up in Finland. *Vaccine* 2000;18:3106–12.
79. LeBaron CW, Forghani B, Matter L, Reef SE, Beck C, Bi D, et al. Persistence of rubella antibodies after 2 doses of measles-mumps-rubella vaccine. *J Infect Dis* 2009;200:888–99.
80. O'Shea S, Best JM, Banatvala JE. Viremia, virus excretion, and antibody responses after challenge in volunteers with low levels of antibody to rubella virus. *J Infect Dis* 1983;148:639–47.
81. Cusi MG, Rossolini GM, Valensin PE, Cellesi C, Zanchi A. Serological evidence of reinfection among vaccinees during rubella outbreak. *Lancet* 1990; 336:1071.

82. Banatvala JE, Brown DWG. Rubella. *Lancet* 2004;363:1127–37.
83. Siegel M, Fuerst HT, Peress NS. Comparative fetal mortality in maternal virus diseases. A prospective study on rubella, measles, mumps, chicken pox and hepatitis. *N Engl J Med* 1966;274:768–71.
84. Marshall WC. Rubella: current problems and recent developments. *Br J Clin Pract* 1976;30:56–9.
85. Chess S. Autism in children with congenital rubella. *J Autism Child Schizophr* 1971;1:33–47.
86. Berger BE, Navar-Boggan AM, Omer SB. Congenital rubella syndrome and autism spectrum disorder prevented by rubella vaccination—United States, 2001–2010. *BMC Public Health* 2011;11:340.
87. Ho-Terry L, Terry G, Londesborough P. Diagnosis of foetal rubella virus infection by polymerase chain reaction. *J Gen Virol* 1990;71:1607–11.
88. Macé M, Cointe D, Six C, Levy-Bruhl D, Parent du Châtelet I, Ingrand D, et al. Diagnostic value of reverse transcription-PCR of amniotic fluid for prenatal diagnosis of congenital rubella infection in pregnant women with confirmed primary rubella infection. *J Clin Microbiol* 2004;42:4818–20.
89. Bosma TJ, Corbett KM, Eckstein MB, O’Shea S, Vijayalakshmi P, Banatvala JE, et al. Use of PCR for prenatal and postnatal diagnosis of congenital rubella. *J Clin Microbiol* 1995;33:2881–7.
90. World Health Organization. Mumps virus nomenclature update:2012. *Wkly Epidemiol Rec* 2012;22:217–24.
91. Litman N, Baum SG. Mumps Virus. A: Mandell G, Bennett J, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8a ed. Filadèlfia: Elsevier Inc.; 1967. p. 1942–7.
92. Rubin SA, Plotkin SA. Mumps vaccine. A: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, editors. *Vaccines*. 6a ed. Filadèlfia: Elsevier; 2013. p. 419–46.
93. American Academy of Pediatrics. Mumps. A: Kimberlin D, Brady M, Jackson M, Long S, editors. *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 30a ed. Elk Grove Village, IL; 2009. p. 255–75.
94. Henle G, Henle W, Wendell K, Rosenberg P. Isolation of mumps virus from human beings with induced apparent or inapparent infections. *J Exp Med* 1948;88:223–32.
95. Beard CM, Benson RC, Kelalis PP, Elveback LR, Kurland LT. The incidence and outcome of mumps orchitis in Rochester, Minnesota, 1935 to 1974. *Mayo Clin Proc* 1977;52:3–7.
96. Johnstone JA, Ross CA, Dunn M. Meningitis and encephalitis associated with mumps infection. A 10-year survey. *Arch Dis Child* 1972;47:647–51.
97. Werner CA. Mumps orchitis and testicular atrophy; occurrence. *Ann Intern Med* 1950;32:1066–74.
98. Hashimoto H, Fujioka M, Kinumaki H. An office-based prospective study of deafness in mumps. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:173–5.

99. Rubin SA, Carbone KM. Mumps. A: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18a ed. New York: McGraw-Hill; 2012. p.1608–10.
100. Siegel M. Congenital malformations following chickenpox, measles, mumps, and hepatitis. Results of a cohort study. *JAMA* 1973;226:1521–4.
101. Polgreen PM, Bohnett LC, Cavanaugh JE, Gingerich SB, Desjardin LE, Harris ML, et al. The duration of mumps virus shedding after the onset of symptoms. *Clin Infect Dis* 2008;46:1447–9.
102. Centers for Disease Control and Prevention. *Mumps. A: Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases*. Atlanta, GA: CDC; 2008.
103. Kashiwagi Y, Kawashima H, Takekuma K, Hoshika A, Mori T, Nakayama T. Detection of mumps virus genome directly from clinical samples and a simple method for genetic differentiation of the Hoshino vaccine strain from wild strains of mumps virus. *J Med Virol* 1997;52:195–9.
104. Poggio GP, Rodriguez C, Cisterna D, Freire MC, Cello J. Nested PCR for rapid detection of mumps virus in cerebrospinal fluid from patients with neurological diseases. *J Clin Microbiol* 2000;38:274–8.
105. Swierkosz EM. Mumps Virus. A: Murray P, Baron E, Pfaller M, Tenover F, Tenover FC, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 7a ed. Washington: ASM press; 1999. p.959–63.
106. Ukkonen P, Granström ML, Penttinen K. Mumps-specific immunoglobulin M and G antibodies in natural mumps infection as measured by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Med Virol* 1981;8:131–42.
107. Public Health England. *Mumps. A: Salisbury D, Ramsay M, Noakes K, editors. Immunisation against infectious disease The Green Book*. Londres: Public Health England; 2013. p.255–76.
108. Nokes DJ, Wright J, Morgan-Capner P, Anderson RM. Serological study of the epidemiology of mumps virus infection in north-west England. *Epidemiol Infect* 1990;105:175–95.
109. Arroyo M, Alia JM, Mateos ML, Carrasco JL, Ballesteros F, Lardinois R. Natural immunity to measles, rubella and mumps among Spanish children in the pre-vaccination era. *Int J Epidemiol* 1986;15:95–100.
110. Barskey AE, Glasser JW, LeBaron CW. Mumps resurgences in the United States: A historical perspective on unexpected elements. *Vaccine* 2009;27:6186–95.
111. Weibel RE, Buynak EB, McLean AA, Hilleman MR. Long-term follow-up for immunity after monovalent or combined live measles, mumps, and rubella virus vaccines. *Pediatrics* 1975;56:380–7.
112. Cortese MM, Barskey AE, Tegtmeier GE, Zhang C, Ngo L, Kyaw MH, et al. Mumps antibody levels among students before a mumps outbreak: in search of a correlate of immunity. *J Infect Dis* 2011;204:1413–22.
113. Sugg WC, Finger JA, Levine RH, Pagano JS. Field evaluation of live virus mumps vaccine. *J Pediatr* 1968;72:461–6.

114. Reed D, Brown G, Merrick R, Sever J, Feltz E. A mumps epidemic on St. George Island, Alaska. *JAMA* 1967;199:113–7.
115. Decret 95/2014, pel qual s'estableix el calendari de vacunacions sistemàtiques. DOGC 2014;6656:83475-83479.
116. McAleer WJ, Markus HZ, McLean AA, Buynak EB, Hilleman MR. Stability on storage at various temperatures of live measles, mumps and rubella virus vaccines in new stabilizer. *J Biol Stand* 1980;8:281–7.
117. Departament de Salut. Manual de vacunacions. Quaderns de Salut Pública núm. 14. Barcelona: Generalitat de Catalunya; 2006.
118. Centers for Disease Control and Prevention. Revised ACIP recommendation for avoiding pregnancy after receiving a rubella-containing vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50:1117.
119. Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, Braun MM, DeStefano F, Black SB, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003;112:815–20.
120. D'Souza RM, Campbell-Lloyd S, Isaacs D, Gold M, Burgess M, Turnbull F, et al. Adverse events following immunisation associated with the 1998 Australian Measles Control Campaign. *Commun Dis Intell* 2000;24:27–33.
121. Cheng DR, Perrett KP, Choo S, Danchin M, Buttery JP, Crawford NW. Pediatric anaphylactic adverse events following immunization in Victoria, Australia from 2007 to 2013. *Vaccine* 2015;33:1602–7.
122. Patja A, Mäkinen-Kiljunen S, Davidkin I, Paunio M, Peltola H. Allergic reactions to measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2001;107:E27.
123. Zhou W, Pool V, Iskander JK, English-Bullard R, Ball R, Wise RP, et al. Surveillance for safety after immunization: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)-United States, 1991-2001. *MMWR Surveill Summ* 2003;52:1–24.
124. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998;351:637–41.
125. Enders JF, Peebles TC. Propagation in tissue cultures of cytopathogenic agents from patients with measles. *Proc Soc Exp Biol Med* 1954;86:277–86.
126. Stokes JJ, Hilleman MR, Weibel RE, Buynak EB, Halenda R, Goldner H. Efficacy of live, attenuated measles-virus vaccine given with human immune globulin. A preliminary report. *N Engl J Med* 1961; 265:507-513
127. Cockburn WC, Pecenka J, Sundaresan T. WHO-supported comparative studies of attenuated live measles virus vaccines. *Bull World Health Organ* 1966;34:223–31.
128. Weibel R, Halenda R, Stokes J, Hilleman MR, Buynak EB. Administration of Enders' live measles virus vaccine with human immune globulin. *JAMA* 1962;180:1086–94.
129. Benson PF, Butler NR, Goffe AP, Knight GJ, Laurance GD, Miller CL, et al. Vaccination of infants with living attenuated measles vaccine (Edmonston strain) with and without gamma-globulin. *Br Med J* 1964;2:851–3.

130. Weibel RE, Stokes J, Halenda R, Buynak EB, Hilleman MR. Durable immunity two years after administration of Enders's live measles-virus vaccine with immune globulin. *N Engl J Med* 1964;270:172–5.
131. Warren RJ, Nader PR, Levine RH. Measles immune globulin. Proposed standard dose given with liver attenuated measles virus vaccine. *JAMA* 1968;203:186–8.
132. Schwarz AJ. Immunization against measles: development and evaluation of a highly attenuated live measles vaccine. *Ann Paediatr* 1964;202:241–52.
133. Schwarz AJ, Anderson JT, Ramos-Alvarez M. Extensive Clinical Evaluations of a highly attenuated live measles vaccine. *JAMA* 1967;199:84–8.
134. Hilleman MR, Buynak EB, Weibel RE, Stokes J, Whitman JE, Leagus MB. Development and evaluation of the Moraten measles virus vaccine. *JAMA* 1968;206:587–90.
135. Andelman SL, Schwarz A, Andelman MB, Zackler J. Experimental vaccination against measles. Clinical evaluation of a highly attenuated live measles vaccine. *JAMA* 1963;184:721–3.
136. Krugman S, Constantinidis P, Medovy H, Giles JP. Comparison of two further attenuated live measles-virus vaccines. *Am J Dis Child* 1969;117:137–8.
137. Stokes J, Weibel RE, Villarejos VM, Arguedas JA, Buynak EB, Hilleman MR. Trivalent combined measles-mumps-rubella vaccine. *JAMA* 1971;218:57–61.
138. Rota JS, Wang ZD, Rota PA, Bellini WJ. Comparison of sequences of the H, F, and N coding genes of measles virus vaccine strains. *Virus Res* 1994;31:317–30.
139. Weller TH, Neva FA. Propagation in tissue culture of cytopathic agents from patients with rubella-like illness. *Exp Biol Med* 1962;111:215–25.
140. Parkman PD, Buescher EL, Artenstein MS. Recovery of rubella virus from army recruits. *Proc Soc Exp Biol Med* 1962;111:225–30.
141. Hilleman MR, Buynak EB, Whitman JE, Weibel RW, Stokes J. Live attenuated rubella virus vaccines. Experiences with duck embryo cell preparations. *Am J Dis Child* 1969;118:166–71.
142. Prinzie A, Huygelen C, Gold J, Farquhar J, McKee J. Experimental live attenuated rubella virus vaccine. Clinical evaluation of Cendehill strain. *Am J Dis Child* 1969;118:172–7.
143. Plotkin SA, Farquhar JD, Katz M, Buser F. Attenuation of RA 27-3 rubella virus in WI-38 human diploid cells. *Am J Dis Child* 1969;118:178–85.
144. Plotkin SA, Farquhar JD, Ogra PL. Immunologic properties of RA27-3 rubella virus vaccine. A comparison with strains presently licensed in the United States. *JAMA* 1973;225:585–90.
145. Plotkin SA. History of rubella vaccines and the recent history of cell culture. A: Springer Science, editor. *History of vaccine development*. Nova York; 2011. p. 219–31.

146. Enders JF, Levens JH. Attenuation of virulence with retention of antigenicity of mumps virus after passage in the embryonated egg. *J Immunol* 1946;54:283–91.
147. Buynak EB, Hilleman MR. Live attenuated mumps virus vaccine. 1. Vaccine development. *Proc Soc Exp Biol Med* 1966;123:768–75.
148. Afzal MA, Pickford AR, Forsey T, Heath AB, Minor PD. The Jeryl Lynn vaccine strain of mumps virus is a mixture of two distinct isolates. *J Gen Virol* 1993;74 (Pt 5):917–20.
149. Usonis V, Bakasenas V, Kaufhold A, Chitour K, Clemens R. Reactogenicity and immunogenicity of a new live attenuated combined measles, mumps and rubella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:42–8.
150. Usonis V, Bakasenas V, Denis M. Neutralization activity and persistence of antibodies induced in response to vaccination with a novel mumps strain, RIT 4385. *Infection* 2001;29:159–62
151. Brown EG, Dimock K, Wright KE. The Urabe AM9 mumps vaccine is a mixture of viruses differing at amino acid 335 of the hemagglutinin-neuraminidase gene with one form associated with disease. *J Infect Dis* 1996;174:619–22.
152. Dourado I, Cunha S, Teixeira MG, Farrington CP, Melo A, Lucena R, et al. Outbreak of aseptic meningitis associated with mass vaccination with a urabe-containing measles-mumps-rubella vaccine: implications for immunization programs. *Am J Epidemiol* 2000;151:524–30.
153. Glück R, Hoskins JM, Wegmann A, Just M, Germanier R. Rubini, a new live attenuated mumps vaccine virus strain for human diploid cells. *Dev Biol Stand* 1986;65:29–35.
154. Toscani L, Batou M, Bouvier P, Schlaepfer A. Comparison of the efficacy of various strains of mumps vaccine: a school survey. *Soz Praventivmed* 1996;41:341–7.
155. Schlegel M, Osterwalder JJ, Galeazzi RL, Vernazza PL. Comparative efficacy of three mumps vaccines during disease outbreak in Eastern Switzerland: cohort study. *BMJ* 1999;319:352.
156. Field evaluation of the clinical effectiveness of vaccines against pertussis, measles, rubella and mumps. The Benevento and Compobasso Pediatricians Network for the Control of Vaccine-Preventable Diseases. *Vaccine* 1998;16:818–22.
157. Diaz JA, Cordeiro M, Afzal MA, Freitas MG, Morgado MR, Silva JL, et al. Epidémie d'oreillons au Portugal malgré une couverture vaccinale importante-rapport préliminaire. *Euro Surveill* 1996;1(4). pii:160.
158. World Health Organization. Mumps virus vaccines. *Wkly Epidemiol Rec / Relev épidémiologique Hebd* 2001:346–55.
159. Miller E, Goldacre M, Pugh S, Colville A, Farrington P, Flower A, et al. Risk of aseptic meningitis after measles, mumps, and rubella vaccine in UK children. *Lancet* 1993;341:979–82.

160. Redd SC, King GE, Heath JL, Forghani B, Bellini WJ, Markowitz LE. Comparison of vaccination with measles-mumps-rubella vaccine at 9, 12, and 15 months of age. *J Infect Dis* 2004;189 (Suppl 19):S116–22.
161. Mitchell LA, Tingle AJ, Décarie D, Lajeunesse C. Serologic responses to measles, mumps, and rubella (MMR) vaccine in healthy infants: failure to respond to measles and mumps components may influence decisions on timing of the second dose of MMR. *Can J Public Health* 1998;89:325–8.
162. Freestone DS, Reynolds GM, McKinnon JA, Prydie J. Vaccination of schoolgirls against rubella. Assessment of serological status and a comparative trial of Wistar RA 27/3 and Cendehill strain live attenuated rubella vaccines in 13-year-old schoolgirls in Dudley. *Br J Prev Soc Med* 1975;29:258–61.
163. Weibel RE, Carlson AJ, Villarejos VM, Buynak EB, McLean AA, Hilleman MR. Clinical and laboratory studies of combined live measles, mumps, and rubella vaccines using the RA 27/3 rubella virus. *Proc Soc Exp Biol Med* 1980;165:323–6.
164. Hilleman MR, Weibel RE, Buynak EB, Stokes J, Whitman JE. Live attenuated mumps-virus vaccine. IV. Protective efficacy as measured in a field evaluation. *N Engl J Med* 1967;276:252–8.
165. Weibel RE, Stokes J, Buynak EB, Whitman JE, Hilleman MR. Live attenuated mumps-virus vaccine. 3. Clinical and serologic aspects in a field evaluation. *N Engl J Med* 1967;276:245–51.
166. Feiterna-Sperling C, Brönnimann R, Tischer A, Stettler P, Durrer P, Gaedicke G. Open randomized trial comparing the immunogenicity and safety of a new measles-mumps-rubella vaccine and a licensed vaccine in 12- to 24-month-old children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:1083–8.
167. World Health Organization. The immunological basis for immunization series. Module 7: Measles. Ginebra: WHO. Immunization, Vaccines and Biologicals; 2009.
168. World Health Organization. The immunological basis for immunization series. Module 11: Rubella. WHO. Ginebra: WHO. Immunization, Vaccines and Biologicals; 2008.
169. World Health Organization. The immunological basis for immunization series. Module 16: Mumps. Ginebra: WHO. Immunization, Vaccines and Biologicals; 2010.
170. Watson C, Pearson A, Markowitz E, Baughman L, Erdman D, Bellini WJ, et al. An evaluation of measles revaccination among school-entry-aged children. *Pediatric* 1996;97:613–8.
171. Poland GA, Jacobson RM, Thampy AM, Colbourne SA, Wollan PC, Lipsky JJ, et al. Measles reimmunization in children seronegative after initial immunization. *JAMA* 1997;277:1156–8.
172. Wittler RR, Veit BC, McIntyre S, Schydlower M. Measles revaccination response in a school-age population. *Pediatrics* 1991;88:1024–30.
173. Markowitz LE, Albrecht P, Orenstein WA, Lett SM, Pugliese TJ, Farrell D. Persistence of measles antibody after revaccination. *J Infect Dis* 1992;166:205–8.

174. Tischer A, Gerike E. Immune response after primary and re-vaccination with different combined vaccines against measles, mumps, rubella. *Vaccine* 2000;18:1382–92.
175. LeBaron CW, Forghani B, Beck C, Brown C, Bi D, Cossen C, et al. Persistence of mumps antibodies after 2 doses of measles, mumps and rubella vaccine. *J Infect Dis* 2009;199:552–60.
176. Fine PE, Clarkson JA. Measles in England and Wales-III: Assessing published predictions of the impact of vaccination on incidence. *Int J Epidemiol* 1983;12:332–9.
177. Bart KJ, Orenstein WA, Hinman AR, Amler RW. Measles and models. *Int J Epidemiol* 1983;12:263–6.
178. Anderson RM, May RM. Vaccination against rubella and measles: quantitative investigations of different policies. *J Hyg (Lond)* 1983;90:259–325.
179. Hethcote HW. Measles and rubella in the United States. *Am J Epidemiol* 1983;117:2–13.
180. Anderson RM, Crombie JA, Grenfell BT. The epidemiology of mumps in the UK: a preliminary study of virus transmission, herd immunity and the potential impact of immunization. *Epidemiol Infect* 1987;99:65–84.
181. Peltola H, Davidkin I, Paunio M, Valle M, Leinikki P, Heinonen OP. Mumps and rubella eliminated from Finland. *JAMA* 2000;284:2643–7.
182. Health Protection Agency. HPA National Measles Guidelines Local and Regional Services 2010. Londres: Health Protection Agency; 2010.
183. Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children (Review). *Cochrane Libr.* 2012;2(2).
184. Orenstein WA, Markowitz L, Preblud SR, Hinman A, Tomasi A, Bart KJ. Appropriate age for measles vaccination in the United States. *Dev Biol Stand* 1986;65:13–21.
185. American Academy of Pediatrics. Age of routine administration of the second dose of measles-mumps-rubella vaccine. *Pediatrics* 1998;129–33.
186. Marolla F, Baviera G, Cacciapuoti, Calia V, Cannavavo R, Clemente A. A field study on vaccine efficacy against mumps of three MMR vaccines [En italià]. *Riv Ital Di Pediatr* 1998;3:466–72.
187. Ong G, Rasidah N, Wan S, Cutter J. Outbreak of measles in primary school students with high first dose MMR vaccination coverage. *Singapore Med J* 2007;48:656–61.
188. Vitek CR, Aduddell M, Brinton MJ, Hoffman RE, Redd SC. Increased protections during a measles outbreak of children previously vaccinated with a second dose of measles-mumps-rubella vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:620–3.
189. Davis RM, Whitman ED, Orenstein WA, Preblud SR, Markowitz LE, Hinman AR. A persistent outbreak of measles despite appropriate prevention and control measures. *Am J Epidemiol* 1987;126:438–49.

190. Hennessey KA, Ion-Nedelcu N, Craciun MD, Toma F, Wattigney W, Strebel PM. Measles epidemic in Romania, 1996-1998: assessment of vaccine effectiveness by case-control and cohort studies. *Am J Epidemiol* 1999;150:1250-7.
191. D'Amelio R, Biselli R, Fascia G, Natalicchio S. Measles-mumps-rubella vaccine in the Italian armed forces. *JAMA* 2000;284:2059.
192. Furukawa T, Miyata T, Kondo K, Kuno K, Isomura S, Takekoshi T. Rubella vaccination during an epidemic. *JAMA* 1970;213:987-90.
193. Ong G, Goh KT, Ma S, Chew SK. Comparative efficacy of Rubini, Jeryl-Lynn and Urabe mumps vaccine in an Asian population. *J Infect* 2005;51:294-8.
194. Harling R, White JM, Ramsay ME, Macsween KF, van den Bosch C. The effectiveness of the mumps component of the MMR vaccine: a case control study. *Vaccine* 2005;23:4070-4.
195. Marin M, Quinlisk P, Shimabukuro T, Sawhney C, Brown C, Lebaron CW. Mumps vaccination coverage and vaccine effectiveness in a large outbreak among college students-Iowa, 2006. *Vaccine* 2008;26:3601-7.
196. Schaffzin JK, Pollock L, Schulte C, Henry K, Dayan G, Blog D, et al. Effectiveness of previous mumps vaccination during a summer camp outbreak. *Pediatrics* 2007;120:e862-8.
197. Snijders BEP, van Lier A, van de Kassteele J, Fanoy EB, Ruijs WLM, Hulshof F, et al. Mumps vaccine effectiveness in primary schools and households, the Netherlands, 2008. *Vaccine* 2012;30:2999-3002.
198. Castilla J, García Cenoz M, Arriazu M, Fernández-Alonso M, Martínez-Artola V, Etxeberria J, et al. Effectiveness of Jeryl Lynn-containing vaccine in Spanish children. *Vaccine* 2009;27:2089-93.
199. Domínguez A, Torner N, Castilla J, Batalla J, Godoy P, Guevara M, et al. Mumps vaccine effectiveness in highly immunized populations. *Vaccine* 2010;28:3567-70.
200. Goncalves G, De Araujo A, Monteiro Cardoso ML. Outbreak of mumps associated with poor vaccine efficacy - Oporto Portugal 1996. *Euro Surveill* 1998;3:119-21.
201. Cardeñosa N, Domínguez A, Camps N, Martínez A, Torner N, Navas E, et al. Non-preventable mumps outbreaks in schoolchildren in Catalonia. *Scand J Infect Dis* 2006;38:671-4.
202. Domínguez A, Vidal J, Plans P, Carmona G, Godoy P, Batalla J, et al. Measles immunity and vaccination policy in Catalonia. *Vaccine* 1999;17:530-4.
203. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Adult Immunization Schedule. United States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:1-4.
204. Resolució de 7 de desembre de 1981, per la qual s'estableix el procediment de notificació i comunicació de les malalties de declaració obligatòria al Departament de Sanitat i Seguretat Social. *DOGC* 1982;195:133.
205. Ordre de 29 de gener de 1982, que determina les malalties que són de declaració obligatòria en l'àmbit del territori de Catalunya. *DOGC* 1982;205:571-2.

206. Decret 395/1996, de 12 de desembre, pel qual s'estableixen els procediments de notificació de les malalties de declaració obligatòria i brots epidèmics al Departament de Sanitat i Seguretat Social. DOGC 1996; 2294:1283-90.
207. Decret 316/1998, de 15 de desembre, pel qual es modifica el procediment de notificació de determinades malalties de declaració obligatòria al Departament de Sanitat i Seguretat Social. DOGC 1998;2792:15801.
208. Decret 391/2006, 17 d'octubre, pel qual es modifica el circuit de notificació de les malalties de declaració obligatòria i brots epidèmics al Departament de Salut. DOGC 2006;4743:43242-8.
209. Decret 203/2015, de 15 de setembre, pel qual es crea la Xarxa de Vigilància Epidemiològica i es regulen els sistemes de notificació de malalties de declaració obligatòria i brots epidèmics. DOGC 2015; 6958:1-19.
210. Orden SSI/445/2015, de 9 de marzo, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, relativos a la lista de enfermedades de declaración obligatoria. BOE 2015;65: 24012-5.
211. Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la red nacional de vigilancia epidemiológica. BOE 1996; 21:2153-8.
212. World Health Organization. Eliminating measles and rubella and preventing congenital rubella. WHO Region strategic plan 2005-2010. Copenhagen: WHO Regional office for Europe; 2005.
213. Salleras L, Domínguez A, Torner N. Confirmed interruption of indigenous measles transmission in Catalonia. Euro Surveill 2001;6:113-7.
214. Domínguez A, Torner N, Barrabeig I, Rovira A, Rius C, Caylà J, et al. Large outbreak of measles in a community with high vaccination coverage: Implications for the vaccination schedule. Clin Infect Dis 2008;47:1143-9.
215. Wagenvoort JH, Harmsen M, Boutahar-Trouw BJ, Kraaijeveld CA, Winkler KC. Epidemiology of mumps in the Netherlands. J Hyg 1980;85:313-26.
216. Morgan-Capner P, Wright J, Miller CL, Miller E. Surveillance of antibody to measles, mumps, and rubella by age. BMJ 1988;297:770-2.
217. Pons C, Pelayo T, Pachon I, Galmes A, Gonzalez L, Sanchez C, et al. Two outbreaks of mumps in children vaccinated with the Rubini strain in Spain indicate low vaccine efficacy. Euro Surveill 2000;5:80-4.
218. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the International Task Force for Disease Eradication. MMWR Recomm Rep 1993;42(RR-16): 1-25.
219. Quadros CA de. Can measles be eradicated globally? Bull World Health Organ 2004;82:134-8.
220. Moss WJ, Strebel P. Biological feasibility of measles eradication. J Infect Dis 2011;204 (Suppl 1):S47-53.
221. Organización Panamericana de la Salud. Hoja informativa-Abril 2015. Eliminación de la rubéola y el síndrome de la rubéola congénita en las Américas. Washington; 2015.

222. Peltola H, Davidkin I, Valle M, Paunio M, Hovi T, Heinonen OP, et al. No measles in Finland. *Lancet* 1997;350:1364–5.
223. World Health Organization. Health 21: The health for all policy framework for the WHO European Region. Copenhagen. WHO Regional Committee for Europe; 1999.
224. World Health Organization. Strategic plan for measles and congenital rubella infection in the Europe Region of WHO. Copenhagen. WHO Regional Committee for Europe; 2003.
225. World Health Organization. Strengthening national immunization systems through measles and rubella elimination and prevention of congenital rubella infection in WHO's European Region EUR/RC55/R7. Bucarest: WHO Regional Committee for Europe; 2005.
226. Resolution EUR/RC65/R7. On strengthening national immunizations systems through measles and rubella elimination and prevention of congenital rubella infection in WHO's European Region. Copenhagen: WHO Regional Committee for Europe; 2005.
227. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe 2010. Estocolmo: ECDC; 2010.
228. Resolution EUR/RC60/R12. Renewed on commitment to elimination of measles and rubella and prevention of congenital rubella syndrome by 2015 and sustained support for polio-free status in the WHO European Region. Copenhagen: World Health Organization; 2010.
229. World Health Organization. Measles and rubella elimination 2015. Package for Accelerated Action: 2013-2015. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2015.
230. World Health Organization. 4th Meeting of the European Regional Verification Commission for Measles and Rubella Elimination (RVC). Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2016.
231. Salleras L, Vidal J, Llorens J, Rodríguez-Hierro F, de la Puente ML, Canela J. Guia per a l'eliminació del xarampió a Catalunya. Barcelona: Departament de Sanitat i Seguretat Social; 1991.
232. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Guia per a l'eliminació del xarampió a Catalunya per l'any 2000. Quaderns de Salut Pública núm 12. Barcelona: Generalitat de Catalunya; 1999.
233. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Guia per a l'eliminació de la rubèola a Catalunya per l'any 2005. Quaderns de Salut Pública núm 18. Barcelona: Generalitat de Catalunya; 2002.
234. Domínguez A, Torner N, Martínez A, Costa J, Plans P, Ciruela P, et al. Rubella elimination programme strengthened through measles elimination programme in Catalonia. *Vaccine* 2006;24:1433–7.
235. Departament de Salut. Guia per a l'eliminació de la parotiditis a Catalunya. Quaderns de Salut Pública núm 20. Barcelona: Generalitat de Catalunya; 2006.

236. Barrabeig I, Rovira A, Rius C, Muñoz P, Soldevila N, Batalla J, et al. Effectiveness of Measles Vaccination for Control of Exposed Children. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:78–80.
237. King GE, Markowitz LE, Patriarca PA, Dales LG. Clinical efficacy of measles vaccine during the 1990 measles epidemic. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10:883–8.
238. Ramsay ME, Moffatt D, O'Connor M. Measles vaccine: a 27-year follow-up. *Epidemiol Infect* 1994;112:409–12.
239. Mori N, Ohkusa Y, Ohyama T, Tanaka-Taya K, Taniguchi K, Kobayashi JM, et al. Estimation of measles vaccine coverage needed to prevent transmission in schools. *Pediatr Int* 2008;50:464–8.
240. Mossong J, Muller CP. Estimation of the basic reproduction number of measles during an outbreak in a partially vaccinated population. *Epidemiol Infect* 2000;124:273–8.
241. World Health Organization. WHO – recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. Ginebra: WHO. Vaccines and Biologicals; 2003.
242. Marks JS, Halpin TJ, Orenstein WA. Measles vaccine efficacy in children previously vaccinated at 12 months of age. *Pediatrics* 1978;62:955–60.
243. Krugman S. Present status of measles and rubella immunization in the United States: a medical progress report. *J Pediatr* 1971;78:1–16.
244. Markowitz LE, Albrecht P, Rhodes P, Demonteverde R, Swint E, Maes EF, et al. Changing levels of measles antibody titers in women and children in the United States: impact on response to vaccination. Kaiser Permanente Measles Vaccine Trial Team. *Pediatrics* 1996;97:53–8.
245. Johansen K, Lopalco P. Passive immunity against measles in infants: is there a need for policy changes in the European vaccination schedules? *Euro Surveill* 2007;12:(9). pii: 728.
246. Leuridan E, Hens N, Hutse V, Ieven M, Aerts M, Van Damme P. Early waning of maternal measles antibodies in era of measles elimination: longitudinal study. *BMJ* 2010;340:c1626.
247. World Health Organization. WHO position on measles vaccines. *Vaccine* 2009;27:7219–21.
248. Decret 219/2008, d'11 de novembre, pel qual s'estableix el calendari de vacunacions sistemàtiques. Generalitat de Catalunya, editor. *DOCG* 2008;5257:83475-8.
249. Consejo interterritorial del sistema nacional de Salud. Calendario común de vacunación infantil. Año 2016. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014.
250. Filia A, Tavilla A, Bella A, Magurano F, Ansaldi F, Chironna M, et al. Measles in Italy, July 2009 to September 2010. *Euro Surveill* 2011;16(29). pii: 19925.
251. Hegasy G, Kätzner K, Helle M, Mankertz A, Baumgarte S, Wille A, et al. Description of measles D4-Hamburg outbreak in Hamburg, Germany, December 2008 to June 2009, which disproportionately affected a local Roma community. *Euro Surveill* 2012;17(24). pii: 20194.

252. Stanescu A, Janta D, Lupulescu E, Necula G, Lazar M, Molnar G, et al. Ongoing measles outbreak in Romania, 2011. *Euro Surveill* 2011;16(31). pii: 19932.
253. Vivancos R, Keenan A, Farmer S, Atkinson J, Coffey E, Dardamassis E, et al. An ongoing large outbreak of measles in Merseyside, England, January to June 2012. *Euro Surveill* 2012;17(29). pii:20226.
254. Komitova R, Kunchev A, Mihneva Z, Marinova L. Nosocomial transmission of measles among healthcare workers, Bulgaria, 2010. *Euro Surveill* 2011;16(15). pii:19842.
255. Ciofi Degli Atti ML, Filia A, Massari M, Pizzuti R, Nicoletti L, D'Argenzio A, et al. Assessment of measles incidence, measles-related complications and hospitalisations during an outbreak in a southern Italian region. *Vaccine* 2006;24:1332–8.
256. Bassetti M, Schenone E, Calzi A, Camera M, Valle L, Ansaldi F, et al. Measles outbreak in adults in Italy. *Infez Med* 2011;19:16–9.
257. Barrabeig I, Rovira A, Muñoz P, Batalla J, Rius C, Sánchez JA, et al. MMR vaccine effectiveness in an outbreak that involved day-care and primary schools. *Vaccine* 2011;29:8024–31.
258. Rota PA, Brown K, Mankertz A, Santibanez S, Shulga S, Muller CP, et al. Global distribution of measles genotypes and measles molecular epidemiology. *J Infect Dis* 2011;204 (Suppl 1):S514–23.
259. Melidou A, Gioula G, Pogka V, Exindari M, Moutoussi A, Sgouras D, et al. Molecular and phylogenetic analysis of Greek measles 2010 strains. *Epidemiol Infect* 2012;140:432–8.
260. Centro Nacional de Epidemiología. Informe de la vigilancia del Sarampión, la Rubéola y el Síndrome de Rubéola Congénita en España. Plan Nacional de Eliminación del Sarampión Año 2011. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013.
261. May T, Silverman RD. “Clustering of exemptions” as a collective action threat to herd immunity. *Vaccine* 2003;21:1048–51.
262. Weiss C, Schröpfer D, Merten S. Parental attitudes towards measles vaccination in the canton of Aargau, Switzerland: a latent class analysis. *BMC Infect Dis* 2016;16:400.
263. Paulussen TGW, Hoekstra F, Lanting CI, Buijs GB, Hirasing RA. Determinants of Dutch parents' decisions to vaccinate their child. *Vaccine* 2006;24:644–51.
264. Jacobson RM, Targonski P V, Poland GA. A taxonomy of reasoning flaws in the anti-vaccine movement. *Vaccine* 2007;25:3146–52.
265. Botelho-Nevers E, Cassir N, Minodier P, Laporte R, Gautret P, Badiaga S, et al. Measles among healthcare workers: a potential for nosocomial outbreaks. *Euro Surveill* 2011;16(2):pii: 19764.
266. Torner N, Solano R, Rius C, Domínguez A, Surveillance Network of Catalonia, the MEP. Implication of health care personnel in measles transmission. *Hum Vaccin Immunother*; 2015;11:288–92.

267. Jané M, Torner N, Vidal MJ. Surveillance Plan on Recent Outbreak of Measles and Rubella in Catalonia, Spain. *Rev E Salud P* 2015;89:397–406.
268. Urbiztondo L, Borràs E, Costa J, Broner S, Campins M, Bayas JM, et al. Prevalence of measles antibodies among health care workers in Catalonia (Spain) in the elimination era. *BMC Infect Dis* 2013;13:391.
269. Rota JS, Hickman CJ, Sowers SB, Rota PA, Mercader S, Bellini WJ. Two case studies of modified measles in vaccinated physicians exposed to primary measles cases: high risk of infection but low risk of transmission. *J Infect Dis* 2011;204 (Suppl 1):S559–63.
270. Vainio K, Steen TW, Arnesen TM, Rønning K, Ånestad G, Dudman S. Measles virus genotyping an important tool in measles outbreak investigation in Norway, 2011. *Euro Surveill* 2012;17(50). pii: 728.
271. Plans P. New preventive strategy to eliminate measles, mumps and rubella from Europe based on the serological assessment of herd immunity levels in the population. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32:961–6.
272. Plans P, Torner N, Godoy P, Jané M. Lack of herd immunity against measles in individuals aged. *Int J Infect Dis* 2014;18:81–3.
273. Rice P, Young Y, Cohen B, Ramsay M. MMR immunisation after contact with measles virus. *Lancet* 2004;363:569–70.
274. Domínguez A, Plans P, Costa J, Torner N, Cardeñosa N, Batalla J, et al. Seroprevalence of measles, rubella, and mumps antibodies in Catalonia, Spain: results of a cross-sectional study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:310–7.
275. Castillo-Solórzano C, Reef SE, Morice A, Andrus JK, Ruiz Matus C, Tambini G, et al. Guidelines for the documentation and verification of measles, rubella, and congenital rubella syndrome elimination in the region of the Americas. *J Infect Dis* 2011;204 (Suppl 2):S683–9.
276. Icenogle JP, Frey TK, Abernathy E, Reef SE, Schnurr D, Stewart JA. Genetic analysis of rubella viruses found in the United States between 1966 and 2004: evidence that indigenous rubella viruses have been eliminated. *Clin Infect Dis* 2006;43 (Suppl 3):S133–40.
277. Domínguez A, Plans P, Espuñes J, Costa J, Torner N, Cardeñosa N, et al. Rubella immune status of indigenous and immigrant pregnant women in Catalonia, Spain. *Eur J Public Health* 2007;17:560–4.
278. Vargas-Leguás H, Campins Martí M, Juste Sánchez C, Martínez Gómez X, Hermosilla Pérez E, Cabero Roura L. Rubella susceptibility of immigrant pregnant women in Cat 2009;132:344–7.
279. Plans P, de Ory F, Campins M, Álvarez E, Payà T, Guisasola E, et al. Prevalence of anti-rubella, anti-measles and anti-mumps IgG antibodies in neonates and pregnant women in Catalonia (Spain) in 2013: susceptibility to measles increased from 2003 to 2013. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34:1161–71.
280. Andrus JK, de Quadros CA, Solórzano C, Periago MR, Henderson DA. Measles and rubella eradication in the Americas. *Vaccine* 2011;29 (Suppl 4):D91–6.

281. Bechini A, Boccalini S, Tiscione E, Pesavento G, Mannelli F, Peruzzi M, et al. Progress towards measles and rubella elimination in Tuscany, Italy: the role of population seroepidemiological profile. *Eur J Public Health* 2012;22:133–9.
282. Bellini WJ, Icenogle JP. Measles and rubella virus. A: Versalov J, Jorgensen J, Landry M, Warnock D, editors. *Manual of clinical microbiology*. 10a ed. Washington: American Society of microbiology; 2011. p. 1372–87.
283. Rota PA, Brown KE, Hübschen JM, Muller CP, Icenogle J, Chen M-H, et al. Improving global virologic surveillance for measles and rubella. *J Infect Dis* 2011;204 (Suppl 1):S506–13.
284. Bispo de Filippis AM, Icenogle J, Matus CR, Andrus JK. Enhanced laboratory surveillance for the elimination of rubella and congenital rubella syndrome in the Americas. *J Infect Dis* 2011;204 (Suppl 2):S652–8.
285. Davidkin I, Jokinen S, Paananen A, Leinikki P, Peltola H. Etiology of mumps-like illnesses in children and adolescents vaccinated for measles, mumps, and rubella. *J Infect Dis* 2005;191:719–23.
286. Meurman O, Vainionpää R, Rossi T, Hänninen P. Viral etiology of parotitis. *Scand J Infect Dis* 1983;15:145–8.
287. Lee AC, Lim WL, So KT. Epstein-Barr virus associated parotitis. *J Paediatr Child Health* 1997;33:177–8.
288. Canada Communicable Disease Report. Guidelines for the Prevention and Control of Mumps outbreaks in Canada. 2012;
289. Department of Health. Surveillance case definitions for the Australian National Notifiable Diseases Surveillance. 2016.
290. European Centre for Disease Prevention and Control. Case definition for reporting communicable diseases to the Community network. *Eur Cent Dis Prev Control*. 2012;1–57.
291. Krause CH, Molyneaux PJ, Ho-Yen DO, McIntyre P, Carman WF, Templeton KE. Comparison of mumps-IgM ELISAs in acute infection. *J Clin Virol* 2007;38:153–6.
292. Echevarría JE, Castellanos A, Sanz JC, Pérez C, Palacios G, De Martínez Aragón M V, et al. Circulation of mumps virus genotypes in Spain from 1996 to 2007. *J Clin Microbiol* 2010;48:1245–54.
293. Rota JS, Turner JC, Yost-Daljev MK, Freeman M, Toney DM, Meisel E, et al. Investigation of a mumps outbreak among university students with two measles-mumps-rubella (MMR) vaccinations, Virginia, September-December 2006. *J Med Virol* 2009;81:1819–25.
294. Dayan GH, Rubin S. Mumps outbreaks in vaccinated populations: are available mumps vaccines effective enough to prevent outbreaks? *Clin Infect Dis* 2008;47:1458–67.
295. Jin L, Örvell C, Myers R, Rota PA, Nakayama T, Forcic D, et al. Genomic diversity of mumps virus and global distribution of the 12 genotypes. *Rev Med Virol* 2015;25:85–101.

296. Sane J, Gouma S, Koopmans M, de Melker H, Swaan C, van Binnendijk R, et al. Epidemic of mumps among vaccinated persons, The Netherlands, 2009-2012. *Emerg Infect Dis* 2014;20:643-8.
297. Cohen C, White JM, Savage EJ, Glynn JR, Choi Y, Andrews N, et al. Vaccine effectiveness estimates, 2004-2005 mumps outbreak, England. *Emerg Infect Dis* 2007;13:12-7.
298. Kaaijk P, van der Zeijst BA, Boog MC, Hoiting CW. Increased mumps incidence in the Netherlands: Review on the possible role of vaccine strain and genotype. *Euro Surveill* 2004;13:1-3.
299. Barskey AE, Schulte C, Rosen JB, Handschur EF, Rausch-Phung E, Doll MK, et al. Mumps outbreak in Orthodox Jewish communities in the United States. *N Engl J Med* 2012;367:1704-13.
300. Crowley B, Afzal MA. Mumps virus reinfection--clinical findings and serological vagaries. *Commun Dis Public Health* 2002;5:311-3.
301. Nöjd J, Teclé T, Samuelsson A, Orvell C. Mumps virus neutralizing antibodies do not protect against reinfection with a heterologous mumps virus genotype. *Vaccine* 2001;19:1727-31.
302. Vandermeulen C, Roelants M, Vermoere M, Roseeuw K, Goubau P, Hoppenbrouwers K. Outbreak of mumps in a vaccinated child population: a question of vaccine failure? *Vaccine* 2004;22:2713-6.
303. Navas E, Torner N, Broner S, Godoy P, Martínez A, Bartolomé R, et al. Economic costs of outbreaks of acute viral gastroenteritis due to norovirus in Catalonia (Spain), 2010-2011. *BMC Public Health* 2015;15:999.
304. Carr M, Moss E, Waters A, Dean J, Jin L, Coughlan S, et al. Molecular epidemiological evaluation of the recent resurgence in mumps virus infections in Ireland. *J Clin Microbiol* 2010;48:3288-94.