

**PROGRAMA D'ELIMINACIÓ DEL XARAMPIÓ,
LA RUBÈOLA I LA PAROTIDITIS A CATALUNYA**
VIGILÀNCIA EPIDEMIOLÒGICA I ESTRATÈGIES DE VACUNACIÓ

Tesi Doctoral presentada per:
Irene Barrabeig i Fabregat

Dirigida per:
Dra. Àngela Domínguez i García

GUIÓ

- ✓ **INTRODUCCIÓ**
- ✓ **HIPÒTESIS**
- ✓ **OBJECTIUS**
- ✓ **METODOLOGIA, RESULTATS I DISCUSSIÓ**
- ✓ **CONCLUSIONS**

INTRODUCCIÓ

El xarampió, la rubèola i la parotiditis: malalties candidates a ser eliminades

- 1. Viabilitat biològica i tècnica:**
 - ✓ Reservori humà.
 - ✓ Vacuna eficaç i econòmica que confereix immunitat duradora.
 - ✓ Proves diagnòstiques suficientment sensibles i específiques.
- 2. Costos i beneficis**
- 3. Consideracions socials i polítiques**

Taller Internacional de Dahlem (1975). Conferència Internacional d'Atlanta (1998)

INTRODUCCIÓ

✓ **Catalunya ha establert estratègies d'eliminació autòctona:**

- Xarampió
- Rubèola
- Parotiditis

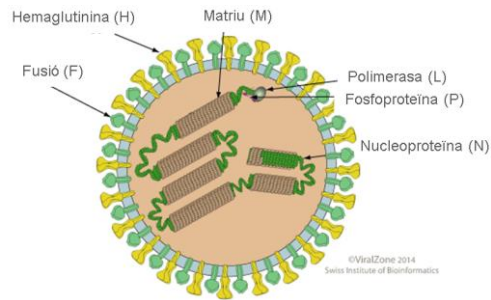
Aquestes estratègies impliquen:

- Elevada cobertura vacunal (>95%) amb vacuna TV,
- Vigilància epidemiològica exhaustiva de la malaltia, i
- Resposta immediata davant l'aparició de brots epidèmics.

Pla estratègic 2005-2010 de la Regió Europa de l'OMS (2005)

INTRODUCCIÓ: Xarampió

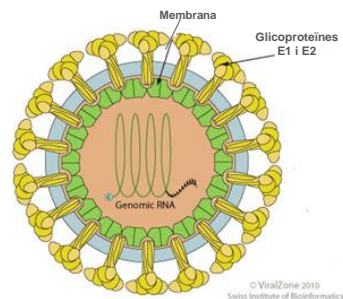
- ✓ **Agent causal:**
Virus del xarampió,
gènere *Morbillivirus*,
família *Paramyxoviridae*



- ✓ **Profilaxi preexposició:**
Vacuna TV (calendari vacunal: 12 mesos i 3 anys)
Immunitat: haver patit la malaltia o per vacunació amb dues dosis de TV
- ✓ **Profilaxi postexposició:**
Vacuna TV administrada dins de les 72 h postexposició
IGH administrada dins dels 6 dies postexposició

INTRODUCCIÓ: Rubèola

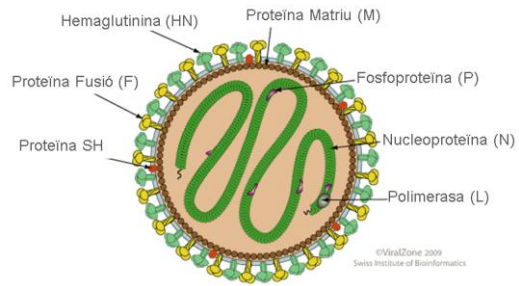
- ✓ **Agent causal:**
Virus de la rubèola,
gènere *Rubivirus*,
família *Togaviridae*



- ✓ **Profilaxi preexposició:**
Vacuna TV (calendari vacunal: 12 mesos i 3 anys)
Immunitat: haver patit la malaltia o per vacunació amb dues dosis de TV
- ✓ **Profilaxi postexposició:**
No s'ha demostrat que la IGH o la vacuna TV siguin efectives per prevenir la malaltia en les persones exposades.

INTRODUCCIÓ: Parotiditis

- ✓ **Agent causal:**
Virus de la parotiditis,
gènere *Rubulavirus*,
família *Paramyxoviridae*



- ✓ **Profilaxi preexposició:**
Vacuna TV (calendari vacunal: 12 mesos i 3 anys)
Immunitat: haver patit la malaltia o per vacunació amb dues dosis de TV
- ✓ **Profilaxi postexposició:**
No s'ha demostrat que la IGH o la vacuna TV siguin efectives per prevenir la malaltia en les persones exposades.

INTRODUCCIÓ. Definició de cas

XARAMPIÓ: Malaltia aguda que es caracteritza per:

- ✓ Exantema maculopapular generalitzat de 3 dies o més de duració,
- ✓ Febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, i
- ✓ Tos, rinitis o conjuntivitis.

PAROTIDITIS: Malaltia aguda que es caracteritza per:

- ✓ Tumefacció unilateral o bilateral de la glàndula paròtida de 2 o més dies de durada, o
- ✓ Inflor d'altres glàndules salivals (sublinguals o submaxil·lars) de 2 o més dies de durada sense cap altra causa aparent.

INTRODUCCIÓ. Definició de cas

RUBÈOLA POSTNATAL: Malaltia aguda que es caracteritza per:

- ✓ Exantema maculopapular generalitzat, i
- ✓ Adenopatia cervical, suboccipital o retroauricular, i
- ✓ Artràlgies o artritis.

SÍNDROME RUBÈOLA CONGÈNITA: Nado <1 any o mort fetal que presenti almenys dues de les condicions incloses a l'apartat A o una d'apartat A i una de l'apartat B:

- **A:** Síntomes característics: cataracta, glaucoma congènit, malaltia cardíaca congènita, pèrdua d'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.

INTRODUCCIÓ. Diagnòstic de laboratori

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

INTRODUCCIÓ. Classificació final dels casos segons la font d'infecció

- **Cas endèmic:** cas de transmissió endèmica. Transmissió contínua d'un virus autòcton o d'un virus importat que persisteix durant un període ≥ 12 mesos.

- **Cas importat:** cas amb exposició a la malaltia fora de Catalunya durant el PI de la malaltia.

- **Cas relacionat amb un cas importat:** cas que ha adquirit la malaltia a Catalunya, però que està causat per un virus importat. El cas índex ha de ser un cas importat.

HIPÒTESIS

- ✓ Els estudis específics sobre la vigilància del xarampió, la rubèola i la parotiditis permeten conèixer els progressos o els desafiaments en relació als objectius d'eliminació.

- ✓ El coneixement dels diferents elements que intervenen en la vigilància d'aquestes malalties poden ser d'utilitat per als programes d'eliminació.

OBJECTIUS

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**

OBJECTIUS ESPECÍFICS

- 1. Estudiar l'efectivitat de la vacuna TV com a mesura de profilaxi preexposició per prevenir el xarampió.**
- 2. Comparar l'epidemiologia del xarampió a Catalunya en dos períodes amb calendaris vacunals diferents.**
- 3. Avaluar l'efectivitat de la vacuna TV com a mesura de profilaxi postexposició per prevenir el xarampió.**

OBJECTIUS ESPECÍFICS

- 4. Conèixer la sensibilitat i el valor predictiu positiu de les diferents fonts de detecció de rubèola.**
- 5. Investigar l'etiologia dels casos sospitosos de parotiditis.**
- 6. Estudiar la diversitat genètica dels virus de la parotiditis, i l'antecedent vacunal dels casos que han ocasionat.**

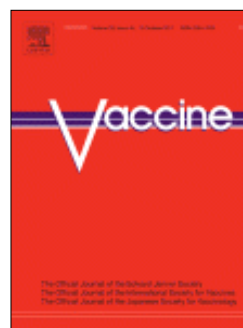
RESULTATS

ARTICLE 1

Estudiar l'efectivitat de la vacuna TV com a mesura de profilaxi preexposició per prevenir el xarampió.

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

Irene Barrabeig, Ariadna Rovira, Pilar Muñoz, Joan Batalla, Cristina Rius, Josep A Sánchez, Àngela Domínguez



Vaccine 2011;29(45):8024-31

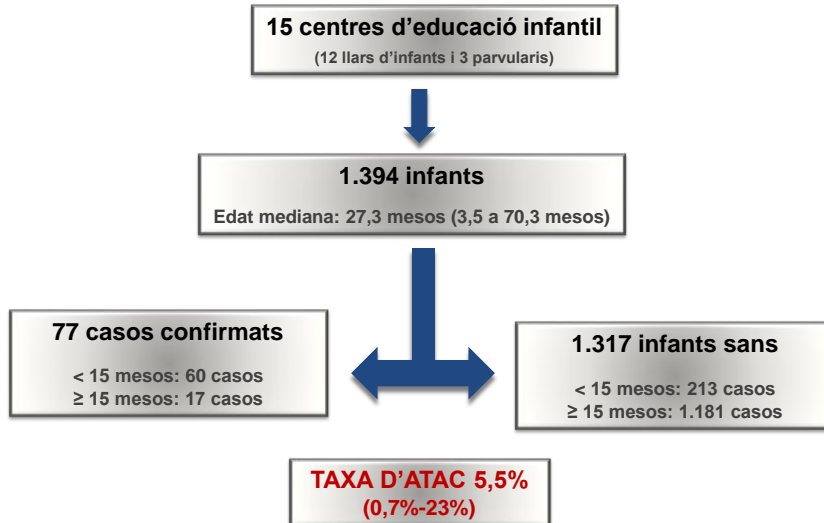
METODOLOGIA (1.1)

- Estudi de cohorts retrospectiu.
- Casos confirmats de xarampió notificats al registre de les MDO de Catalunya de residents a l'àmbit territorial de la Unitat de vigilància epidemiològica Barcelona-Sud (UVE Barna-S).
- **Població d'estudi:** Infants de guarderies i centres preescolars, en els que hagués assistit un cas confirmat de xarampió durant el seu període de contagiositat.
- **Període d'estudi:** 1 d'octubre de 2006 a 15 de gener 2007.
- **Confirmació laboratori:** detecció de RT-PCR en orina o d'anticossos IgM antixarampió en sèrum.
- **Infants correctament vacunats:** Haver rebut la vacuna TV als 15 mesos o després i al menys 14 dies abans de l'inici de símptomes del cas índex.
- **Infants susceptibles:** No van rebre la vacuna TV i no van patir la malaltia abans de l'inici d'aparició de l'inici de símptomes del cas índex.

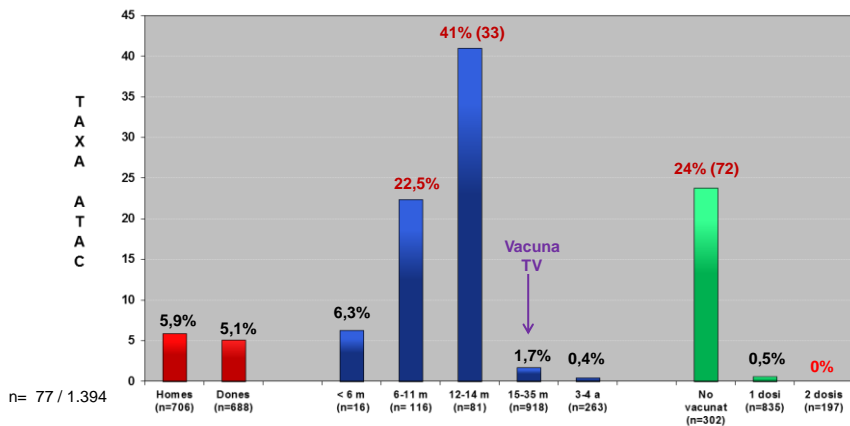
METODOLOGIA (1.2)

- **Mesura de control:** a tots els infants i personal que no tinguessin evidència d'immunitat: vacunació amb vacuna TV o aïllament al domicili fins 21 dies des de l'aparició de l'exantema de l'últim cas notificat.
- Efectivitat vacunal (EV): Els infants es van classificar segons l'estat vacunal previ al brot.
- Es va excloure: infants <15 mesos, infants que prèviament havien patit la malaltia i als que es desconeixia els seu estat vacunal.
- EV: $(1-RR) \times 100$; IC del 95%.
- **Anàlisi estadística:** unitat de l'estudi era l'infant individual.
 - ✓ TA i IC 95%
 - ✓ **Model lineal mixt generalitzat (GLMN):** estimar la relació entre l'estat de vacunació previ i les covariables grups d'edat i gènere, considerant els centres escolars com efecte aleatori.
 - **Estat vacunal previ:** 1 (referència): infants no vacunats, 2: vacunats amb 1 dosi TV i 3: vacunats amb 2 dosis.
 - **Grups d'edat:** 1 (referència): 15 mesos-<4 anys i 2: ≥4 anys.
 - **Gènere:** 1 (referència): home i 2: dona.

RESULTATS (1.1): Població d'estudi. UVE Barna Sud. Octubre 2006- Gener 2007.



RESULTATS (1.2): Taxes d'atac segons diferents variables descriptives



L'ANY 2008, A CATALUNYA ES VA AVANÇAR L'EDAT DE VACUNACIÓ TV DELS ALS 15 MESOS ALS 12 MESOS D'EDAT

RESULTATS (1.3): Antecedent vacunal dels infants de ≥ 15 mesos, taxa d'atac i efectivitat vacunal. Octubre 2006-Gener 2007

Estat vacunal	n	Nre. de casos	TA (%)	EV, % (IC 95%)	P
Total ≥ 15 mesos	1.121	17	1,5		
No vacunats	94	12	12,8	---	
Vacunats	1.027	5	0,5	96,2 (89,4 - 98,6)	<0,001
1 dosi	830	5	0,6	95,3 (86,9 - 98,3)	<0,001
2 dosis	197	0	0	100%	

King CE (*Estats Units, 1989-1990*): infants 1-5 a, EV: 95% (89%-97%);
 Ramsay M (*Regne Unit, 1976-1990*): infants 10 m-2 a, EV: 92% (86%-95%); i
 Davis RM (*Estats Units, 1985*): infants 5-19 a, EV: 97% (89%-98%).

Vitek CR (*Estats Units, 1994-95*): brot escolar, EV: 92% 1 dosi i 100% per a 2 dosis;
 Yeung LF (*Estats Units, 2003*): brot escolar, EV: 98,6%;
 Marin M (*Illes Marshall, 2003*): 857/72 contactes familiars, EV: 95%;
 Wichmann O (*Alemanya, 2006*): brot escolar, EV: 99,4%;
 Pillsbury A (*Austràlia, 2006-2012*): 189 casos- 3780 controls, EV: 99,7%.

ARTICLE 2

Comparar l'epidemiologia del xarampió a Catalunya en dos períodes amb calendaris vacunals diferents.

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

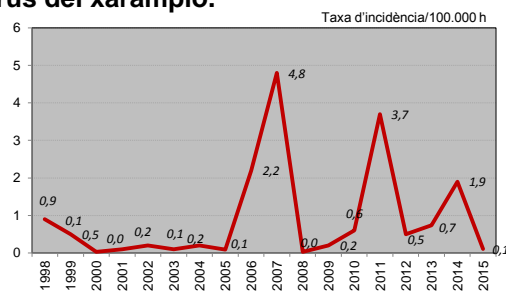
Núria Torner, Andrés Anton, Irene Barrabeig,
 Sara Lafuente, Ignacio Parron, Cèsar Arias, *et al.*



Hum Vaccin Immunother 2013, 9(3):642-8

METODOLOGIA (2.1)

- Estudi descriptiu
- Població d'estudi: casos de xarampió notificats al registre de les MDO en persones residents a Catalunya.
- Períodes: 2006-07 (1a dosi TV: 15 m) i 2010-11 (1a dosi TV: 12 m).
- Confirmació laboratori: detecció de RT-PCR en faringe o orina. Detecció d'anticossos IgM antixarampió en sèrum.
- Caracterització del virus basada en la seqüència del gen de la nucleoproteïna (N) del virus del xarampió.

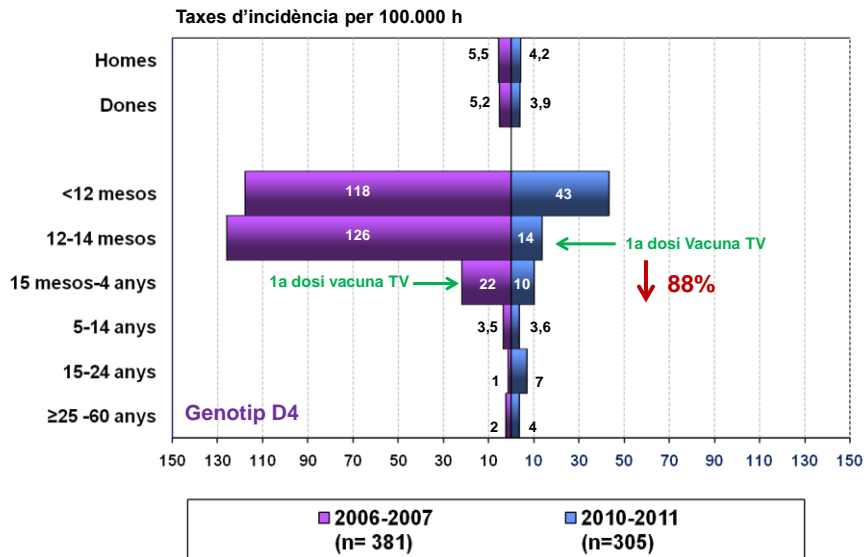


METODOLOGIA (2.2)

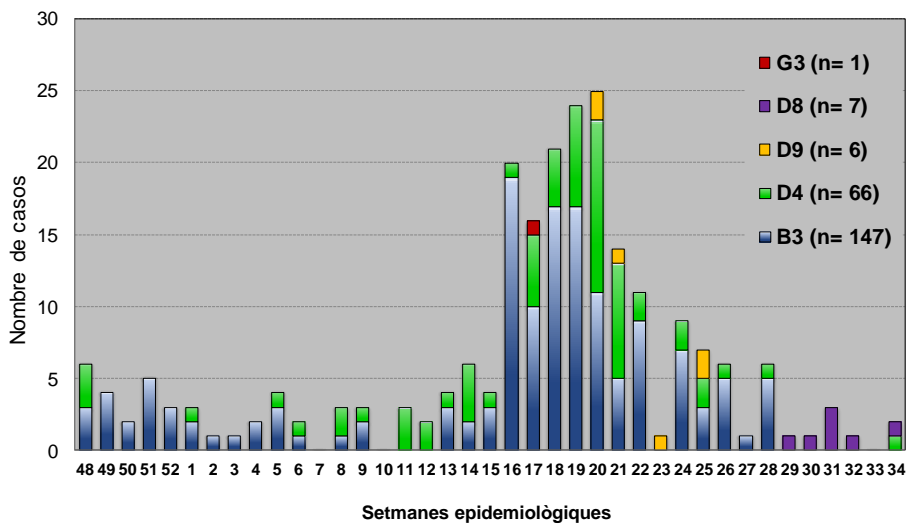
Anàlisi estadística:

- Comparació de les taxes d'incidència en els dos períodes segons els grups d'edat.
- Anàlisi bivariant:
 - ✓ Variables qualitatives: prova χ^2 o prova de Fisher.
 - ✓ Variables quantitatives: test t de Student.
 - ✓ El nivell de significació estadística es va establir com un error alfa de 0,05.
- Risc relatiu (RR) i els seu IC del 95%.

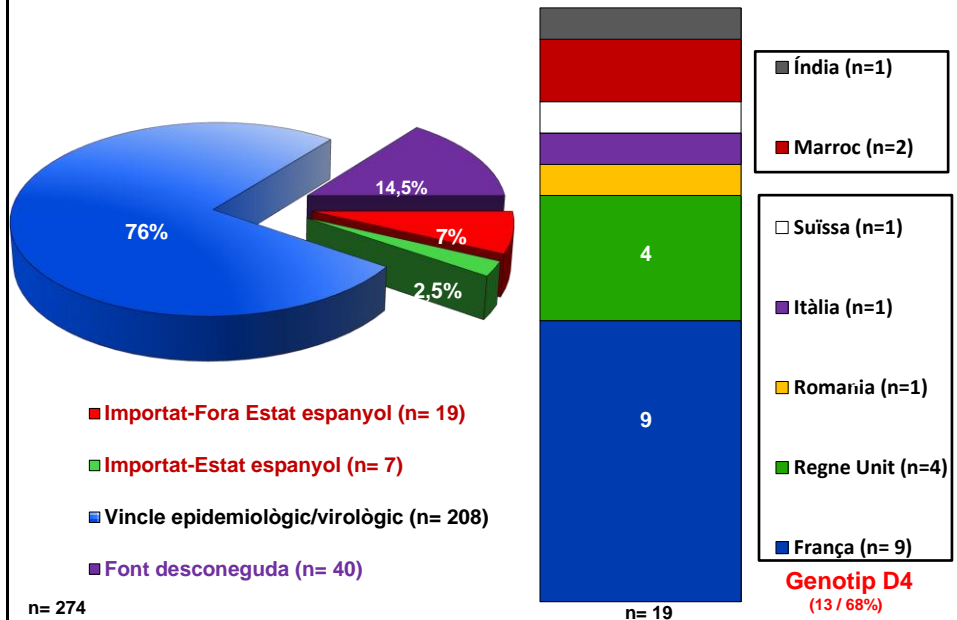
RESULTATS (2.1): Taxes d'incidència segons sexe i grups d'edat



RESULTATS (2.2): Distribució dels genotips de xarampió. Catalunya, 2010-2011



RESULTATS (2.2): Distribució dels genotips de xarampió segons la font d'infecció. Catalunya, 2010-2011



RESULTATS (2.3): Distribució dels casos segons variables descriptives. Catalunya, 2010-2011

	Nre. de casos (n= 305)	%
Antecedent vacunal TV		
Vacunació	34	11,1
No vacunació	271	88,9
Persones immigrants residents Catalunya	66	22,0
Viatgers	34	11,0
Residents a Catalunya	22	7,2
Turistes o estudiants altres països	12	4,0
Rebuig vacunació motius filosòfics	32	10,5
Treballadors sanitaris* (dones de 24-30 a)	11*	3,6

* 1 professional sanitari amb dues dosis de vacuna TV

- ✓ May T (Alemanya, 2008-2009), van den Hof S (Països Baixos, 1999-2000), Fine PE (Estat Units, 2012): Introducció del virus en un grup no vacunat pot causar un brot.
- ✓ Komitova R (Bulgària, 2010), Botelho-Nevers E (França, 2010), Torner N (Catalunya, 2001-2013): resultats similars respecte al sexe i d'edat dels treballadors sanitaris implicats en la transmissió nosocomial.
- ✓ Urbiztondo L (Catalunya, 2008-2010): sanitaris nascuts 1981 o després prevalença ↓ respecte a cohorts anteriors (94% versus 99%).

ARTICLE 3

Avaluar l'efectivitat de la vacuna TV com a mesura de profilaxi postexposició per prevenir el xarampió.

Effectiveness of measles vaccination for control of exposed children

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



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

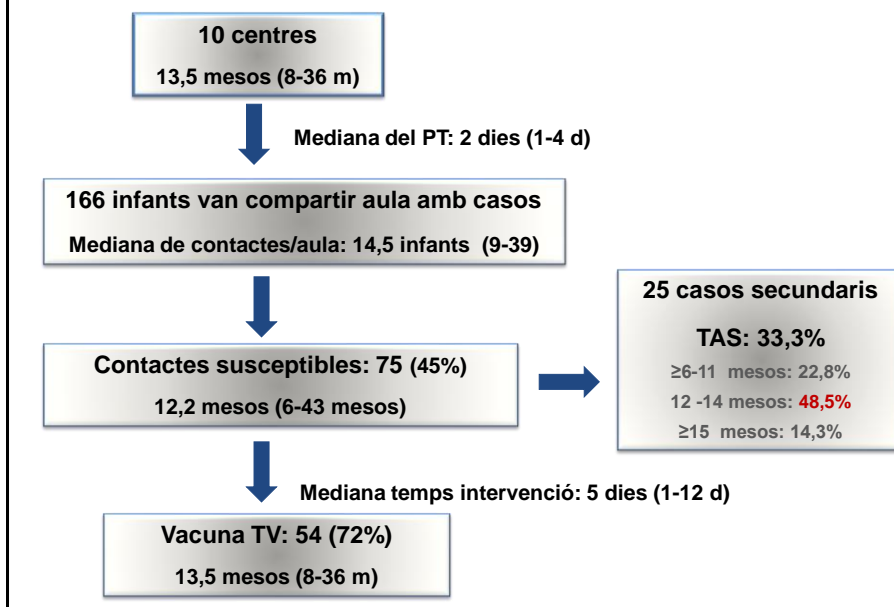
METODOLOGIA (3.1)

- **Estudi de cohorts retrospectiu.** Casos de xarampió residents a l'àmbit UVE Barna-S.
- **Població d'estudi:** Infants de guarderies i centres preescolars, en els què hagués assistit un cas confirmat de xarampió durant el període de contagiositat.
- **Període d'estudi:** agost de 2006 a 15 de juny 2007.
- **Confirmació laboratori:** RT-PCR en orina i ac. IgM antixarampió.

METODOLOGIA (3.2)

- **Cas índex:** al primer cas de xarampió confirmat en una classe.
- **Contacte:** infant que havia compartit la mateixa aula escolar que el cas índex, durant al menys un dia del PT de la malaltia del cas índex.
- **Cas secundari:** contacte amb l'inici d'exantema 7 a 18 dies després de l'inici d'exantema del cas índex.
- **Candidats a la intervenció:** infants ≥ 6 mesos que havia estat en contacte amb un cas i no estava immunitzat. Se li oferia la vacuna TV (PPE).
- **Temps d'intervenció:** període entre el primer dia de l'inici de l'exantema del cas índex i el dia de la vacunació amb TV del contacte susceptible.
- **Taxa d'atac secundària (TAS) i IC 95%, Risc Relatiu i IC del 95% i EV i IC del 95%.**
- **Anàlisi multivariat:** Regressió logística no condicional.

RESULTATS (3.1): Població d'estudi. UVE Barna Sud. Octubre 2006- Gener 2007.



RESULTATS (3.3): Efectivitat vacunal (EV) segons dia de la intervenció

Estat vacunal	Nre. de contactes	Nre. casos secundaris	TAS (%)	EV, % (IC 95%)	p
No vacunats	21	13	61,9	-----	
Vacunats	54	12	22,2	64,1 (34,5 - 80,3)	<0,001
≤ 3 dies	17	1	5,9	90,5 (34,5 - 98,6)	<0,001
4-5 dies	14	4	28,6	53,8 (0,0 - 81,1)	0,08
6-7 dies	14	5	35,7	42,3 (0,0 - 73,5)	0,2
8-9 dies	8	1	12,5	79,8 (0,0 - 96,9)	0,06
10-12 dies	1	1	100,0	-----	

REGRESSIÓ LOGÍSTICA

	Odds ratio (IC 95%)	Coefficient Regressió	Error estàndar	p
Constant		0.301	0.692	
Sexe				
Homes	1.0			
Dones	0.81 (0.3-2.4)	- 0.218	0.567	0.7
Grups d'edat				
≤ 6 mesos a <12 mesos	1.0			
≥ 12 mesos	1.45 (0.5-4.5)	0.371	0.580	0.5
Estat vacunal				
No vacunats	1.0			
Vacunats ≤ 3 dies	0.04 (0.05-0.42)	-3.126	1.156	0.007
Vacunats 4-5 dies	0.26 (0.06-1.2)	-1.336	0.760	0.08
Vacunats 6-7 dies	0.38 (0.1-1.6)	-0.957	0.733	0.2
Vacunats ≥8	0.18 (0.03-1.1)	-1.698	0.930	0.06

RESULTATS (3.3): Estudis d'EV en situació de postexposició

- ✓ **Watson GI (Regne Unit, 1962):** estudi familiar 4 infants exposats, PPE a 3 contactes als 3 dies. EV: 100%.
Ruuskanen O (Finlàndia, 1975): guarderia, PPE a 9 contactes als 1-14 dies. EV: 89%
Sheppard V (Austràlia, 2006): brot 82 exposats, PPE 3 dies. EV:100%
 Aquests autors descriuen que el component antixarampionós com a mesura de PPE és efectiu si es administra dins dels 3 dies de l'exposició.

- ✓ **King GE (Estat Units, 1990):** 15 contactes domiciliaris 1-5 a, PPE 9 contactes als 3 dies i 6 contactes als 5-8 dies de l'exantema. EV: 4%
- ✓ **Rice P (Regne Unit, 2004):** 6 contactes guarderia, PPE a 4 als 3 dies. EV: 0%
 Aquests autors no van observar que la vacuna oferís protecció enfront la malaltia. Nombre de casos amb resultat difícils de generalitzar.



ACIP (Estat Units, 2013): considera efectiva la PPE si s'administra dins de les 72 hores de l'exposició quan es tracta d'espais en els quals el contacte és limitat (no familiar).

CONCLUSIONS

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% (87%-98%) per a una dosi de vacuna i del 100% (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% (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.

CONCLUSIONS

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 història clínica de l'atenció primària o en els serveis de prevenció de salut laboral en el cas de treballadors sanitaris.

CONCLUSIONS

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 vacunin.

AGRAÏMENTS

- ✓ Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública (ASPC)
- ✓ Servei d'epidemiologia de l'ASP de Barcelona
- ✓ Servei de Medicina Preventiva (ASPC)
- ✓ Unitat de Virologia. Centre de Diagnòstic Biomèdic, Hospital Clínic
- ✓ Institut Català de la Salut
- ✓ Xarxa Hospitalària d'Utilització Pública de Catalunya

MOLTES GRÀCIES