

# MEDIDAS DEL EFECTO DE LA VACUNACIÓN EN UN BROTE DE SARAMPIÓN

Carmen Amela Heras<sup>1</sup> / Isabel Pachón del Amo<sup>1</sup> / Consuelo Ibáñez Martí<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

<sup>2</sup>Servicio de Epidemiología de la Consejería de Salud. Comunidad de Madrid.

## Resumen

Se estudian la eficacia vacunal, la efectividad de un programa de vacunación y la fracción de población que sería necesario vacunar para prevenir un brote de sarampión, en una población con programa de vacunación. Se aplica un modelo dinámico para enfermedades agudas de transmisión directa a partir de la tasa de transmisión, que es la probabilidad de que un susceptible adquiera la infección a partir de un individuo infectado durante un corto período de tiempo. Se realizó un estudio de base poblacional donde se recogían las tasas de ataque en vacunados y no vacunados, en un brote de sarampión ocurrido en 1990.

El programa de vacunación es responsable, en esta población, de la reducción del: 82,41% de los casos en no vacunados, 98,45% del riesgo de enfermedad en vacunados y 97,29% de los casos en la población. En estas condiciones es posible la presentación de brotes de enfermedad los cuales podrían ser prevenidos si el porcentaje de población vacunada fuera superior al 95%.

**Palabras clave:** Métodos epidemiológicos. Sarampión. Vacunaciones. Promoción de la salud.

## MEASURES OF THE EFFECT OF VACCINATION ON AN OUTBREAK OF MEASLES

### Summary

Vaccine efficacy, the effectiveness of a vaccination programme and the fraction of a population that would be necessary to vaccinate in order to prevent a measles outbreak are studied in a population having a vaccination programme. A dynamic model for acute, directly transmitted diseases was applied, based on the rate of transmission, namely, the probability that the infectious agent is transmitted from an infected to a susceptible person within a short space of time. We carried out a population-based study where we observed the final attack rates among vaccinated and unvaccinated people for a measles outbreak.

In this population, the vaccination programme is responsible for a reduction of: 82.41% of all cases in the non-vaccinated sector; 98.45% of the average risk of disease among the vaccinated; and 97.29% of all cases among the population as a whole. Under these conditions there is the possibility of disease outbreaks arising, outbreaks which could be prevented if the percentage of the vaccinated population exceeded 95%.

**Key words:** Epidemiological methods. Measles. Vaccination. Health promotion.

## Introducción

**E**n 1978, se introduce la vacuna contra el sarampión en España. En el primer año únicamente estuvieron disponibles 20.189 dosis (aproximadamente para un 3% de los niños nacidos el año anterior), no siendo hasta 1985 cuando se dispuso de dosis suficientes para alcanzar coberturas superiores al 80%. La introducción de la vacuna ha tenido un efecto directo sobre el número de casos notificados, pasando de 129.712 en 1978 a 21.650 y 24.387 en 1990 y 1991 respectivamente, lo que supone un 80% de reducción en el número de

casos declarados al sistema de enfermedades de declaración obligatoria.

Aunque se ha conseguido una importante reducción en los casos de infección, ésta persiste en la comunidad como lo demuestra la constante declaración de brotes epidémicos en distintos lugares fundamentalmente durante el invierno y la primavera. La persistencia de la infección por sarampión en una comunidad va a ser posible siempre que exista una densidad de individuos susceptibles que exceda un determinado valor<sup>1</sup>, la persistencia implica que cada caso primario de infección produce al menos un caso secundario<sup>2,3</sup>. El objetivo final de un programa de

*Correspondencia:* C. Amela. Centro Nacional de Epidemiología. c/ Sinesio Delgado, 6; 28029 Madrid.

Este artículo fue recibido el 4 de mayo de 1992 y fue aceptado, tras revisión, el 25 de enero de 1993.

vacunación será la eliminación de la transmisión de una infección a expensas de mantener el número de susceptibles por debajo de ese valor umbral. El porcentaje de población que es necesario vacunar para que no se alcance dicho umbral está relacionado con la edad media de presentación de la enfermedad<sup>4</sup>. En el caso de sarampión cuya edad media de presentación, antes de la introducción de los programas de vacunación, era de aproximadamente cinco años, el porcentaje estimado de población que sería necesario vacunar estaría comprendido entre el 90-95%<sup>5,6</sup>.

En las enfermedades agudas de transmisión directa persona-persona el número de nuevos infectados en una comunidad va a depender del número de individuos ya infectados en esa comunidad. La vacunación en una población actúa disminuyendo el número de casos de infección<sup>7,8</sup> y, por tanto, disminuyendo la probabilidad de que un susceptible adquiera la infección al contactar con un infectado.

El objetivo de reducir el número de casos de sarampión mediante vacunación se ha alcanzado en varios países, entre otros en el nuestro, ahora bien, respecto del siguiente objetivo que sería la eliminación de la misma, aunque se han realizado grandes esfuerzos aún no se ha alcanzado en ningún país, de tal forma que en la reunión del grupo de expertos del *Programa Ampliado de Inmunización para Europa* (OMS) se ha modificado el objetivo de eliminación del sarampión para el año 2000 por el siguiente: para el año 2000 no deberán existir muertes relacionadas con el sarampión autóctono en Europa y la incidencia anual de casos confirmados en cada país deberá ser menor de uno por 100.000 habitantes. En el momento actual es importante desarrollar una intensa vigilancia sobre el individuo (fuente de infección, forma de presentación, edad, etc.), la comunidad (caso índice, vías de transmisión curva epidémica, número de brotes, cambios en la edad, modificaciones en los ciclos polianuales, etc.) y la vacuna (eficacia y efectividad) de forma que se pueda actuar sobre problemas cada vez más concretos.

En este sentido, es necesario disponer de medidas cuantitativas que permitan valorar y comparar los distintos parámetros implicados en la transmisión tras la implantación de un programa de vacunación.

La eficacia vacunal mide la probabilidad de que el agente infeccioso sea transmitido de una persona infectada a una persona vacunada y expresa los efectos directos de la vacuna en los individuos. La efectividad directa, indirecta, total y media de un programa de vacunación expresan el beneficio directo e indirecto, a nivel individual, y el beneficio total y medio, a nivel de población<sup>9</sup>.

Haber *et al.* en 1991<sup>10</sup> desarrollan un método para calcular, a partir de las tasas de ataque (TA), la tasa de transmisión ( $\beta$ ) que es la probabilidad de que un susceptible adquiera la infección al contactar con un infectado durante un corto período de tiempo. El parámetro de eficacia vacunal calculado a partir de  $\beta$  tiene una interpretación biológica en términos de reducir la probabilidad de la transmisión dada la exposición a un infectivo por unidad de tiempo. Este parámetro estandariza por exposición a la infección y podría ser comparable entre estudios. La vacuna del sarampión actuaría protegiendo totalmente a una proporción  $\alpha$  de individuos vacunados, mientras que la proporción restante,  $1-\alpha$ , permanecerá susceptible<sup>11</sup>.

Vamos a estudiar los efectos indirectos del programa de vacunación a nivel de la población debidos únicamente a la reducción en la exposición a la infección. Nuestro objetivo es estimar la eficacia de la vacuna y la efectividad de un programa de vacunación a partir de las tasas de ataque observadas en un brote de sarampión en una población cerrada. Así mismo se calcula la fracción de población que habría que haber vacunado para prevenir dicho brote.

## Material y métodos

En la Comunidad de Madrid se diseñó un estudio retrospectivo de cohortes en el área sanitaria 9, municipio de Fuenlabrada, debido a que se detectó a principio del año 1990 un aumento en el número de casos declarados de sarampión<sup>12</sup>. La población base la constituyeron todos los niños que acuden a colegios y guarderías en dicha área. Una vez confirmada la existencia del brote epidémico se envió a todos los padres, a través de los colegios y guarderías, un cuestionario en el que se recogían los antecedentes de enfermedad de sarampión en los últimos seis meses e historia de vacunación, solicitando que se adjuntara fotocopia de la cartilla de vacunación. Esta encuesta permitía, por un lado, buscar los casos retrospectivamente, dado que el sarampión apenas presenta infecciones asintomáticas y el valor predictivo positivo de la respuesta de las madres ante un caso de sarampión es muy alto, siempre que el tiempo transcurrido desde la enfermedad sea breve<sup>13</sup>; y, por otro lado, recoger las características de la población infantil respecto a la vacunación. Simultáneamente se elaboró con los pediatras de la zona un cuestionario para identificar los casos que se produjeran a partir de ese momento. Se contactó telefónicamente con los casos obtenidos a través de la encuesta de padres para confirmar y completar el

cuestionario en caso de que no hubieran acudido previamente a la consulta del médico. Del estudio se excluyeron todos los niños que no presentaron cartilla de vacunación. Se confirmaron serológicamente algunos casos<sup>14</sup>. El cálculo de los efectos protectores de las vacunas se realizó basándose en modelos epidémicos dinámicos de enfermedades agudas de transmisión directa<sup>10</sup> que asumen: 1) que la transmisión ocurre en una población cerrada, 2) que los miembros de la población se mezclan aleatoriamente, y 3) que la vacuna se administra aleatoriamente entre la población antes del comienzo de la epidemia.

El cálculo de la eficacia vacunal se realizó a partir de la fórmula:

$$\text{Eficacia} = \frac{(\beta_{nv}\tau - (1-\alpha)\beta_{nv}\tau)}{\beta_{nv}\tau} = \alpha = 1 - \frac{TA_v}{TA_{nv}}$$

donde la tasa de transmisión en vacunados se obtiene a partir de:  $\beta_v\tau = -1/N * \{\ln(1-TA_v)\}$ , y la tasa de transmisión en no vacunados se obtiene a partir de:  $\beta_{nv}\tau = -1/N * \{\ln(1-TA_{nv})\}$ , siendo N el número de casos,  $\tau$  es la longitud media del período infeccioso, aproximadamente siete días<sup>15</sup>,  $TA_v$  la tasa de ataque en vacunados y  $TA_{nv}$  la tasa de ataque de no vacunados.

El cálculo de los distintos parámetros de efectividad es el siguiente:

1. - Efectividad directa (E.D.): compara la tasa de ataque entre vacunados y no vacunados, es el equivalente a la eficacia vacunal:

$$\text{E.D.} = 1 - \frac{TA_v}{TA_{nv}}$$

2. Efectividad indirecta (E.I.): mide la reducción de la tasa de ataque en la población no vacunada que es debida a la disminución en el número de infectados. Para su cálculo se define el riesgo de infección, en ausencia de vacunación, en una hipotética población de control de similares características a la población-estudio; esta medida se denomina tasa de ataque en población control ( $TA_c$ ) y se calcula:

$$TA_c = 1 \exp\{-\beta_{nv}\tau N (TA_v)\}$$

Esta ecuación se resuelve iterativamente y una vez conocida la  $TA_c$ :

$$\text{E.I.} = 1 - \frac{TA_{nv}}{TA_c}$$

3.- Efectividad total (E.T.): mide los efectos directos e indirectos de la vacunación. Se compara la tasa de ataque en vacunados con la tasa de ataque esperada en la población control:

$$\text{E.T.} = 1 - \frac{TA_v}{TA_c}$$

4.- Efectividad (E.M.): mide la reducción del riesgo medio de infección en la población-estudio. Para su cálculo se define el riesgo de infección de una persona en dicha población-estudio el cual mide por la tasa de ataque total ( $TA_t$ ):

$$TA_t = (1-f) (TA_{nv}) + f (TA_v)$$

siendo f la fracción de vacunados en la población. Una vez conocida la  $TA_t$ :

$$\text{E.M.} = 1 - \frac{TA_v}{TA_t}$$

Las epidemias se presentan en una población cuando la fracción de vacunados f es menor que  $f^*$ , siendo  $f^*$  la fracción de población que sería necesario vacunar para que la fracción de susceptibles, en esa comunidad, no alcance el valor umbral<sup>1</sup>. Asumiendo que nadie en la población ha adquirido la inmunidad de forma natural, podemos calcular la fracción de población por encima de la cual se puede prevenir un brote:

$$f^* = \frac{1 - (1/\beta_{nv}\tau N)}{\alpha}$$

La eficacia vacunal de referencia en la Comunidad de Madrid se obtiene de la encuesta seroepidemiológica<sup>16</sup>, seleccionando el grupo de 24-36 meses, que presentaron cartilla de vacunación y que la madre no refería antecedentes de enfermedad<sup>17</sup>.

Se calcula la eficacia y efectividad de la vacuna en este brote epidémico aplicando el modelo anteriormente descrito. Los cálculos se realizaron en la hoja de cálculo *Easy*.

## Resultados

Se recogieron 6.256 encuestas que supone un 70% de la población escolarizada de la zona. El 69,3% de estas encuestas adjuntaron fotocopia del documento de vacunación. Entre los casos localizados por las encuestas presentaron, inicialmente, documento de vacunación el 54,7%.

El caso índice fue identificado como un alumno del colegio *Pablo Neruda* (Fuenlabrada), de siete años de edad, que tras pasar las vacaciones de Navidad en un pueblo de Zamora, comienza las clases y el día 20 de enero presenta la enfermedad. A los 15 días se presentaron dos nuevos casos en su

Figura 1. Curva epidémica de sarampión

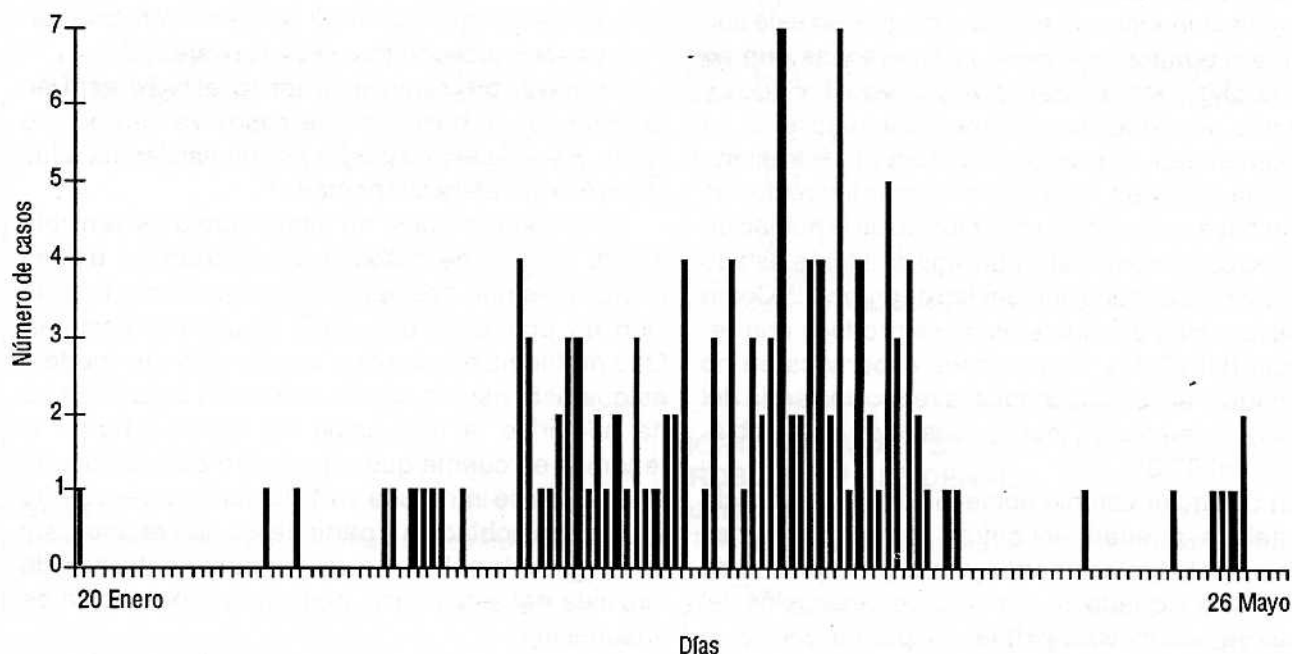


Tabla 1. Antecedentes de vacunación en la población estudiada según *status* de enfermedad

	Casos	Nº casos	Total
Vacunados	65	4120	4185
No vacunados	57	267	324
Total	122	4387	4509

Tabla 3. Medidas de eficacia de la vacuna y efectividad del programa de vacunación en la comunidad

Eficacia	91,17%
Efectividad directa	91,17%
Efectividad indirecta	82,41%
Efectividad total	98,45%
Efectividad media	97,29%
Fracción de equilibrio $f^*$	0,95

misma clase y posteriormente se transmitió a otras clases y a otros colegios próximos. La presentación de casos en el tiempo se observa en la figura 1 y las características de la población estudiada, según el estatus de enfermedad, en la tabla 1.

Según los resultados que se muestran en la tabla 2, un 92,82% de la población estudiada está vacunada, encontrándose una tasa de ataque total de 0,027 siendo la tasa de ataque en vacunados de 0,015 y en no vacunados de 0,17, la tasa de ataque en población control es de 1. La tasa de transmisión en vacunados es de 0,000018 por día y en no vacunados de 0,00023 por día. Los resultados de la tabla 3

Tabla 2. Tasas de ataque y de transmisión del sarampión

Fracción de vacunados	$f$	0,93
Tasa de ataque en vacunados	$TA_v$	0,015
Tasa de ataque en no vacunados	$TA_{nv}$	0,17
Tasa de ataque total	$TA_t$	0,03
Tasa de ataque en población control	$TA_c$	1
Tasa de transmisión en vacunados/día	$\beta_v$	0,000018
Tasa de transmisión en no vacunados/día	$\beta_{nv}$	0,00023

muestran cómo la vacuna protege al 91,2% de los individuos (eficacia= efectividad directa); los no vacunados presentan una reducción del 82,4% en el número de casos esperados (efectividad indirecta), el riesgo medio de infección ha disminuido en un 98,4% (efectividad total) y la reducción total de casos en la comunidad, debido al efecto directo e indirecto de la vacuna, es de un 97,3% (efectividad media).

El porcentaje de población que sería necesario vacunar para prevenir el brote debería ser superior al 94,3%.

## Discusión

El brote de sarampión se presenta en una población con un porcentaje de vacunados del 92,8%; el efecto directo del programa de vacunación o eficacia vacunal es de protección, en el 91,2%, de los vacunados, lo que significa que el 84,6% de los niños

en esa comunidad no son susceptibles por efecto directo de la vacunación. Los efectos indirectos están relacionados con el hecho de que, en este tipo de enfermedades, el número de personas que se infectan depende de los individuos ya infectados y por tanto, al reducirse el número de infectados en una comunidad, se producen cambios en la transmisión de la infección. Uno de los efectos indirectos es un cambio en el estado inmunológico de la población huésped con respecto al organismo de interés, estado inmunológico llamado "inmunidad de grupo"<sup>9,18</sup>. Como consecuencia de estos efectos se produce una reducción del 82,4% de los casos esperados en no vacunados; en los vacunados la reducción sería del 98,4% y la reducción total de casos en esta población es del 97,3%.

En cualquier estudio epidemiológico de eficacia vacunal se pueden encontrar cuatro problemas fundamentales relacionados con a) la definición de caso, b) la búsqueda de casos, c) determinación del estado de vacunación y d) la comparabilidad de la exposición de vacunados y no vacunados a la enfermedad natural.

En cuanto a la exposición, los factores de confusión previamente identificados como: la edad, el sexo, el nivel socioeconómico, la asistencia a colegios y guarderías y el lugar de residencia tienden a estar independientemente relacionados con el ries-

go de enfermar y con el estatus de vacunación cuando la información se obtiene a partir de escuelas en un área geográficamente pequeña con características socio-económicas muy similares<sup>17</sup>.

El mayor problema en nuestro estudio está en relación con la búsqueda de casos ya sea por no responder a la encuesta y/o por no asistencia a las consultas de atención primaria.

El modelo aplicado en este estudio es sensible a esta pérdida de casos ya que serían las únicas situaciones que nos llevaría a infraestimar la fracción de población que sería necesario vacunar. Otro problema que implica la aplicación del modelo es que éste asume que la población estudiada no ha adquirido la inmunidad de forma natural; si tenemos en cuenta que en nuestro país la vacuna triple vírica se introduce en 1982 esto no será cierto en nuestra población a partir de los nueve años; sin embargo, esta población, mayoritariamente, ha sido excluida del estudio por no disponer de cartilla de vacunación.

Estimar la fracción de vacunados necesaria para evitar la transmisión de la infección permite, conociendo el porcentaje de vacunados en una escuela o cualquier otra comunidad cerrada, tomar medidas de control dirigidas a los individuos identificados como no vacunados cuando no se alcance el porcentaje de vacunados necesarios.

## Bibliografía

1. Barlett MS. Measles periodicity and community size. *J R Statist Soc* 1957; A120: 48-70.
2. Kermack WO, McKendrick AG. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc R Soc* 1927; A115: 700-21.
3. Anderson RM, May RM. Vaccination and herd immunity to infectious diseases. *Nature* 1985; 318: 323-9.
4. Anderson RM, May RM. *Infectious Diseases of Human: Dynamics and control*. Oxford: Oxford University Press, 1991.
5. Nokes DJ, Anderson RM. The use of mathematical models in the epidemiological study of infectious diseases and in the design of mass immunization programmes. *Epidemiol Infect* 1988; 101: 1-20.
6. Katzman W, Dietz K. Evaluation of age specific vaccination strategies. *Theor Pop Biol* 1984; 25: 125-37.
7. Fine PEM, Clarkson JA. Measles in England and Wales. I. An analysis of factors underlying seasonal patterns. *Int J Epidemiol* 1982; 11: 5-14.
8. Fine PEM, Clarkson JA. Measles in England and Wales. II. The impact of the measles vaccination programmes on the distribution of immunity in the population. *Int J Epidemiol* 1982; 11: 15-25.
9. Halloran ME, Haber M, Longini IM, Struchiner CJ. Direct and indirect effects in vaccine efficacy and effectiveness. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 323-31.
10. Haber M, Longini IM, Halloran ME. Measures of the effects of vaccination in a randomly mixing population. *Int J Epidemiol* 1991; 20: 300-10.
11. Smith PG, Rodrigues LC, Fine PEM. Assessment of the protective efficacy of vaccines against common diseases using case-control and cohort studies. *Int J Epidemiol* 1984; 13: 87-93.
12. *Boletín Epidemiológico del Servicio Regional de Salud*. Consejería de salud. Comunidad de Madrid. 1990; 1 (Nov) 218-30.
13. Santoro R, Ruggeri FM, Bataglia M, Rapicetta M et al. Measles epidemiology in Italy. *Int J Epidemiol* 1984; 3: 201-9.
14. Centers for Disease Control. *Manual of procedures for National Morbidity Reporting and Public Health Surveillance Activities*. Atlanta: CDC, 1985.
15. Benenson AS. *Control of communicable diseases in man* (15th ed). Washington, American Public Health Association, D.C. 1990.
16. Amela Heras C, de Miguel Montes C, Pachón del Amo I, Bueno Vallejos R, Gil Nebot MA. *Encuesta seroepidemiológica en la Comunidad de Madrid*. Comunidad de Madrid. 1990.
17. Orenstein WA, Bernier RH, Hinman AR. Assessing vaccine efficacy in the field: further observations. *Epidemiol Rev* 1988; 10: 212-41.
18. Fox JP, Elveback L, Scott W, Gatewood L, Ackerman E. Herd immunity: basic concept and relevance to public health immunization practices. *Am J Epidemiol* 1971; 94: 179-89.

