

MESA II. Brotes epidémicos

Moderadores: **Fernando Alcaide.** *Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.*

Joan P. Millet. *ASPB. Barcelona.*

Brotes recurrentes de Sarampión

Cristina Rius

ASPB. Barcelona.

Correspondencia:

Cristina Rius

E-mail: crius@aspb.cat

El sarampión es una enfermedad infecciosa aguda causada por un virus del género *Morbilivirus*. Es muy transmisible y se caracteriza por la aparición inicial de un cuadro prodrómico con fiebre alta, coriza, tos, conjuntivitis y la aparición de un exantema característico entre el tercer y el séptimo día. El reservorio de la enfermedad es exclusivo humano y se transmite básicamente por contacto directo.

La medida preventiva más eficaz es la vacunación por lo que su uso generalizado desde inicios de la década de los 80s ha provocado el descenso marcado de su incidencia, y en consecuencia de la aparición de complicaciones y de su mortalidad.

El sarampión, al igual que el caso de la viruela (erradicada en 1979) y a pesar de las diferencias, es una enfermedad que reúne condiciones óptimas para ser eliminada de un área geográfica o país o incluso para ser erradicada. La eliminación de una enfermedad está condicionada por factores biológicos, económicos y políticos. Entre los factores biológicos hay que considerar que el reservorio sea exclusivo humano garantizando la ausencia de reservorios animales y reservorios telúricos que podrían perpetuar el agente infeccioso, la ausencia de formas clínicas asintomáticas y de portadores crónicos, y la presencia de una vacuna altamente efectiva, barata y que proporciona una inmunidad adquirida duradera. Los factores económicos a considerar incluyen tanto aquellos basados en la disminución e incluso la desaparición de la enfermedad y sus complicaciones y por tanto en no destinar recursos para ello, como aquellos basados en la desaparición de la necesidad de implementación de sistemas de vigilancia y de prevención para hacer frente a la enfermedad, así como el conocimiento y experiencia adquiridos

y otros beneficios intangibles. Factores políticos a tener en cuenta para una posible erradicación incluyen el consenso técnico, el compromiso político, el apoyo social o la percepción por parte de la población de que la enfermedad constituye un problema importante para la salud¹.

En 1985, la Oficina Regional Europea de la OMS estableció la eliminación del sarampión autóctono en Europa para el año 2000 dentro de los objetivos del programa "Salud para todos para el año 2000". En este momento la enfermedad afectaba de manera universal a la población, sobre todo a niños, provocando serias complicaciones y con una tasa de letalidad de alrededor del 3-5% en países en desarrollo.

En 1988, el *Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya* inició un "Programa d'eliminació del Xarampió a Catalunya para el año 2000". En este momento Catalunya experimentaba un descenso marcado de la incidencia (que continuaría en años posteriores) des de los 470 casos/100.000hab en 1983 hasta los 40 casos/100.000 hab de 1988 y se introducía la segunda dosis de vacuna triple vírica a los 11 años².

En 1997 en los países de la región Europa-OMS se plantea la necesidad de retrasar el objetivo de eliminación. Sin embargo en Cataluña se registran bajos niveles de incidencia de sarampión y alta seroprevalencia de anticuerpos antisarampionosos en población infantil por lo que el objetivo de eliminación del sarampión para el 2000 continua siendo factible. Para conseguirlo, en 1998, se iniciaron una serie procedimientos específicos que dieron lugar a la etapa final del Programa de Eliminación. Esta etapa final incluyó básicamente 3 objetivos: 1.conseguir y mantener un alto nivel de inmunidad de la población infantil, mediante la

vacunación con 2 dosis de triple vírica; 2. intensificar la vigilancia epidemiológica de la enfermedad; 3. establecer unas medidas control agresivas frente a los brotes de enfermedad. Así, en diciembre de 2000 se consiguió la interrupción de la transmisión de virus salvaje del sarampión en Cataluña.

En la ciudad de Barcelona se fue experimentando un descenso marcado de las declaraciones de sarampión muy relacionado con la introducción de las diversas estrategias de vacunación. A partir del año 2000 la aparición de casos de sarampión fue muy irregular y se identificaron varios brotes relacionados con casos importados.

El brote de la temporada 2006-2007 se inició a partir de una niña de una familia que vivía de forma ambulante y que procedía de Italia y dio lugar a 106 casos en la ciudad afectando principalmente a menores de 15 meses. En el total de Cataluña se afectaron 381 casos, el 50% de las cuales tenían menos de 15 meses. Se realizaron distintas intervenciones entre las cuales destacó la vacunación de todos los niños entre 9-15 meses hasta la finalización del brote. Posteriormente, a partir de enero de 2008, se adelantó la primera dosis de TV a los 12 meses de edad³.

No fue hasta finales de 2010 cuando se inició un nuevo brote a partir de casos importados de países vecinos. En la ciudad de Barcelona se confirmaron 137 casos con una mediana de edad de 26 años (6 meses a 51 años). Este brote se inició en un ámbito con reticencia vacunal por motivos filosóficos. En el total de Cataluña se afectaron 305 personas principalmente adultos con estado vacunal incompleto o con desconocimiento de su estado de vacunación y fue causado por múltiples importaciones (que coincidieron con las cepas circulantes en Europa).

En 2013, y coincidiendo con un festival de música electrónica de la ciudad, se inició un nuevo brote que afectó a 40 personas, la mayoría adultos y la mayoría no vacunados. Esta vez se identificó el genotipo D8, de nuevo coherente con las cepas circulantes en Europa.

Finalmente, en enero de 2014, se inició un brote a partir de un hombre con antecedente de viaje a Filipinas. En total se confirmaron 104 casos residentes en Barcelona o bien que realizaban sus actividades principales en la ciudad. Los casos fueron

mayoritariamente adultos con afectación del grupo de edad de 31 a 40 años, de los que un 71,1% no pudieron documentar ningún antecedente de vacunación. En este brote un 31,3% de los afectados eran personal que trabajaba en centros sanitarios diferentes y que desarrollaban diferentes actividades dentro del ámbito sanitario (personal médico, enfermería, estudiantes de medicina, técnico, administrativo, de limpieza y de seguridad)⁴.

A la vista de estos datos, teniendo en cuenta que desde el año 2000 se considera interrumpida la transmisión de virus autóctono del sarampión en Cataluña, la gran movilidad actual provoca la reintroducción del virus del sarampión de territorios epidémicos a otros sin apenas casos. En este sentido, el diagnóstico precoz por parte del personal médico, la vigilancia epidemiológica individualizada y urgente de esta enfermedad y el estudio de los brotes proporcionan información clave para identificar déficits de inmunidad en la población y poder actuar en consecuencia. Además, es de máxima importancia continuar manteniendo altas coberturas de vacunación con triple vírica en la población, reforzándose en adultos nacidos después de 1966 que no tengan ningún tipo de inmunidad y sobre todo en personal sanitario. El rechazo vacunal no sólo conlleva la desprotección individual de algunos individuos sino también el fracaso de la inmunidad de grupo.

Bibliografía

1. Aylward B, Hennessey KA, Zagaria N, Olivé JM, Cochi S. When Is a Disease Eradicable? 100 Years of Lessons Learned. *American Journal of Public Health*. 2000;90(10):1515-20.
2. Salleras L, Domínguez A, Torner N. Confirmed interruption of indigenous measles transmission in Catalonia. *Euro Surveill*. 2001;6(7):pii=230. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=230>
3. Torner N, Anton A, Barrabeig T, Lafuente S, Parron 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. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2013;9(3):675-80.
4. Torner N, Solano R, Rius C, Domínguez A, Surveillance Network Of Catalonia, Spain. Implication of health care personnel in measles transmission. *Hum Vaccin Immunother*. 2015; 11(1):288-92.

Innovación y rapidez en el seguimiento de la transmisión de la tuberculosis integrando secuenciación de genoma completo

Darío García de Viedma

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Correspondencia:

Darío García de Viedma

E-mail: dgviiedma2@gmail.com

Las estrategias de epidemiología molecular en tuberculosis, que tan útiles han resultado en los últimos años para desvelar con precisión las dinámicas de transmisión de esta enfermedad en diferentes poblaciones, están dando paso a una nueva epidemiología genómica. La epidemiología genómica¹ sustituye la utilización de diferentes marcadores moleculares del cromosoma de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) por el abordaje de la secuenciación completa de su genoma (WGS), lo que nos aporta una capacidad de discriminación en la definición de clusters de transmisión nunca antes alcanzada. Sin embargo, estos procedimientos requieren de un equipamiento costoso y avanzado y exigen análisis con un elevado grado de complejidad, lo que demora la disponibilidad de resultados. Por tanto, estamos experimentando, en cierto modo una marcha atrás en cuanto a la rapidez alcanzada por las estrategias de genotipado basadas en PCR, menos discriminativas pero de más fácil ejecución.

En nuestro grupo, con el fin de conciliar la alta discriminación ofrecida por las técnicas de WGS y la rapidez de respuesta y mayor sencillez metodológica de los métodos basados en PCR, estamos desarrollando una tercera vía de avance. Nuestra propuesta está basada en priorizar la vigilancia dirigida de las cepas responsables de los eventos de transmisión más relevantes de cada población, por ser responsables de un mayor número de casos secundarios o por implicar a cepas multirresistentes o de alta transmisibilidad/virulencia. La vigilancia enfocada en estas cepas se aborda mediante el desarrollo "a la carta" de PCRs específicas diseñadas para identificar los SNPs marcadores de las cepas seleccionadas, obtenidos a partir de los datos obtenidos a partir de la secuenciación de genoma completo de estas cepas. Esta estrategia (TRAP: *Tailored regional allele-specific PCR*, Figura) fue evaluada de modo pionero para optimizar la vigilancia de las dos cepas más activamente transmitidas en el Poniente de Almería². Este estudio piloto demostró que era posible diseñar PCRs específicas diseñadas a la carta a partir de los datos de WGS para optimizar la vigilancia de cepas singulares en cada población y que estos ensayos son de fácil transferencia a las poblaciones implicadas, lo

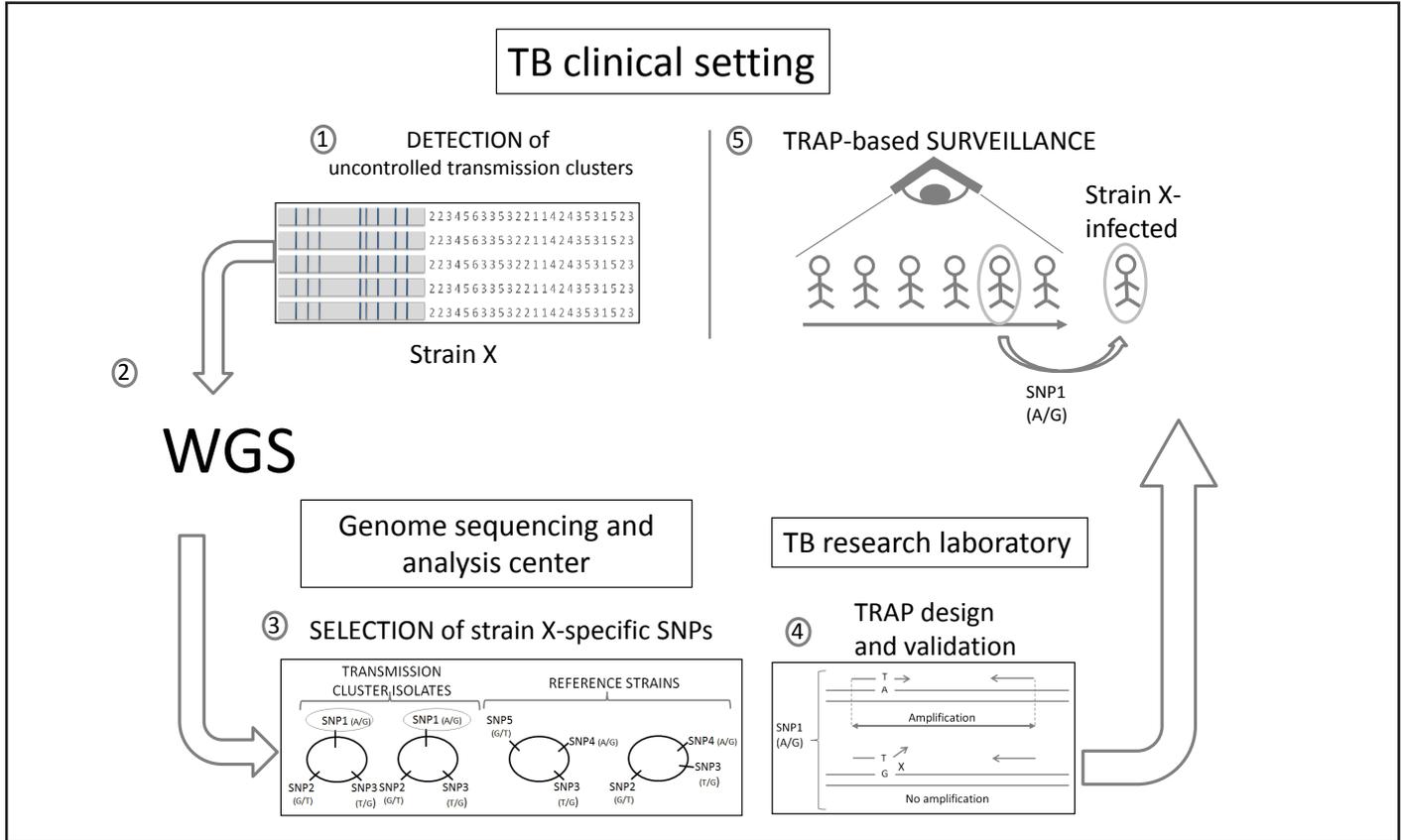
que permite dar el paso a una vigilancia *in situ*, descentralizada, de los problemas de transmisión que acucian a cada población.

Tras este ensayo piloto satisfactorio, hemos expandido esta estrategia innovadora a diferentes entornos y demandas epidemiológicas. Nuevos formatos de PCRs específicas dirigidas a SNPs propios de las cepas a estudiar nos han permitido desarrollar sistemas de vigilancia de una cepa MDR prevalente en Guinea Ecuatorial y poder rastrear cronológicamente su aparición en el país hace 15 años³. Asimismo, hemos demostrado la utilidad de nuestra estrategia para rastrear masivamente colecciones retrospectivas de aislados de MTB para determinar la presencia de cepas del linaje Beijing asociadas a brotes de gran magnitud⁴.

El verdadero reto en toda nueva propuesta de vigilancia epidemiológica es el de poder ofrecer una respuesta rápida en circunstancias de alerta epidemiológica. Es en esta línea en la que nos encontramos actualmente, ofreciendo estos nuevos ensayos para poder contar con herramientas moleculares coste efectivas y suficientemente plásticas como para adaptarse a la caracterización de brotes no suficientemente controlados en diferentes colectivos, tales como escuelas, centros de privación de libertad o colectivos marginales. Asimismo, más allá del entorno poblacional local, estas nuevas estrategias deberían de estar preparadas para dar una respuesta rápida en caso de la detección de la importación de una cepa de alto riesgo inédita en la población receptora. Recientemente hemos demostrado la factibilidad de activar un sistema precoz de identificación de casos secundarios en Almería tras la importación de sendos casos de TB pre-XDR y XDR procedentes de Rusia⁵.

De este modo, los últimos pasos en la evolución del modo de trabajo en nuestro grupo persiguen intentar transformar una situación de centralización de la vigilancia global de la transmisión de TB, en un nuevo sistema de trabajo en red, multinodal y descentralizado, constituido por los laboratorios de las poblaciones con problemas de transmisión no controlados, que serán dotados con ensayos moleculares diseñados para abordar la vigilancia *in situ* de sus propios retos epidemiológicos (Figura

Figura 1. Resumen gráfico del fundamento en el que se basa nuestra propuesta (TRAP: tailored regional allele-specific PCR) para vigilar de modo dirigido la transmisión de cepas singulares de MTB mediante 1) el diseño de PCR específicas diseñadas a la carta a partir de los SNPs marcadores de cepa obtenidos de los datos de secuenciación de genoma completo de las cepas seleccionadas y 2) transferencia de los ensayos optimizados a los nodos locales implicados en la vigilancia de los eventos de transmisión que deben de ser controlados.



1). Estos esfuerzos han conducido a la coordinación de una red de trabajo que incluye además de la implantación de esta nueva estrategia en Madrid, Almería, Barcelona y Asturias, la expansión a diferentes nodos en Europa (Italia), África (Marruecos, Guinea Ecuatorial, Camerún) y Latinoamérica (Perú, Panamá, Argentina), dentro del consorcio TRANS-TB-TRANS.

Financiación: Esta línea de trabajo ha recibido apoyo financiero de: ISCIII-FIS (PI15/01554; PI13/01207), cofinanciado por fondos FEDER de la EC "A way of making Europe". Fondation Merieux (DM/CL/cb15); Convocatoria de Proyectos de cooperación internacional del IISGM (I and II-COOP-INT 2015) y ERANET-LAC (TRANS-TB-TRANS, REF AC16/00057; ELAC2015/T080664).

Bibliografía

- Walker TM, Ip CL, Harrell RH, *et al.* Whole-genome sequencing to delineate Mycobacterium tuberculosis outbreaks: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(2):137-46.
- Pérez-Lago L, Martínez Lirola M, Herranz M, Comas I, Bouza E, García-de-Viedma D. Fast and low-cost decentralized surveillance of transmission of tuberculosis based on strain-specific PCRs tailored from whole genome sequencing data: a pilot study. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(3):249.e1-9.
- Pérez-Lago L, Izco S, Herranz M, Tudó G, Carcelén M, Comas I, *et al.* A novel strategy based on genomics and specific PCR reveals how a multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis strain became prevalent in Equatorial Guinea 15 years after its emergence. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(2):92-97.
- Pérez-Lago L, Herranz M, Comas I, Ruiz-Serrano MJ, López Roa P, Bouza E, *et al.* Ultrafast Assessment of the Presence of a High-Risk Mycobacterium tuberculosis Strain in a Population. *J Clin Microbiol.* 2016;54(3):779-81.
- Pérez-Lago L, Martínez-Lirola M, García S, Herranz M, Mokrousov I, Comas I, *et al.* Urgent Implementation in a Hospital Setting of a Strategy To Rule Out Secondary Cases Caused by Imported Extensively Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Strains at Diagnosis. *J Clin Microbiol.* 2016;54(12):2969-2974.

Brote de hepatitis A entre hombres que tienen sexo con hombres

Sandra Manzanares¹, Rosa M. Pintó².

¹ASPB. Barcelona. ²Universitat de Barcelona. Barcelona.

Correspondencia:

Sandra Manzanares

E-mail: smanzana@aspb.cat

Antecedentes

El virus de la hepatitis A (VHA) es un tipo de virus ARN dividido en varios genotipos de los cuales el I, II y III infectan a los humanos. A su vez, estos se dividen en los subgenotipos IA, IB, IC, IIA, IIB, IIIA y IIIB. La ruta de transmisión habitual de la hepatitis A (HA) es la fecal oral a través de alimentos o agua contaminada y de transmisión persona a persona. La transmisión sexual se ha observado especialmente entre hombres que tienen sexo con hombres (HSH), que presentan un riesgo elevado de infección por HA relacionado con determinadas prácticas sexuales. En la ciudad de Barcelona esto se ha traducido en aparición de brotes en este colectivo en los últimos años, desde 2003, entre los cuales había usuarios de saunas gay. A raíz de este brote, en 2004, se puso en marcha una campaña de ofrecimiento de la vacuna contra la HA y contra la hepatitis B dirigida al colectivo HSH, por parte de la Agència de Salut Pública de Barcelona (ASPB) en colaboración con las entidades comunitarias¹. Posteriormente se añadió el ofrecimiento de las pruebas rápidas de VIH y sífilis, y desde 2015 también se ofrece la prueba rápida de la hepatitis C. Por otra parte, previamente en el año 1998 se había iniciado un programa piloto de vacunación dirigido a los niños de 12 años en Cataluña, y en el 2014 se pasó a vacunar a niños de 1 año.

En la actualidad hay un brote en curso de HA en HSH desde 2016, brote que también se ha observado en otros lugares de España, como en la Comunidad de Madrid o Andalucía, y de Europa, como Reino Unido, Berlín y Holanda². La situación en Andalucía y la Comunidad de Madrid es especialmente preocupante, con 436 y 139 casos de HA en hombres adultos solamente en 2016 respectivamente.

El objetivo de este estudio es describir el brote de HA en HSH en la ciudad de Barcelona y caracterizar las cepas circulantes del virus en esta ciudad y que también están circulando en otras ciudades europeas donde también se han dado brotes entre HSH.

Métodos

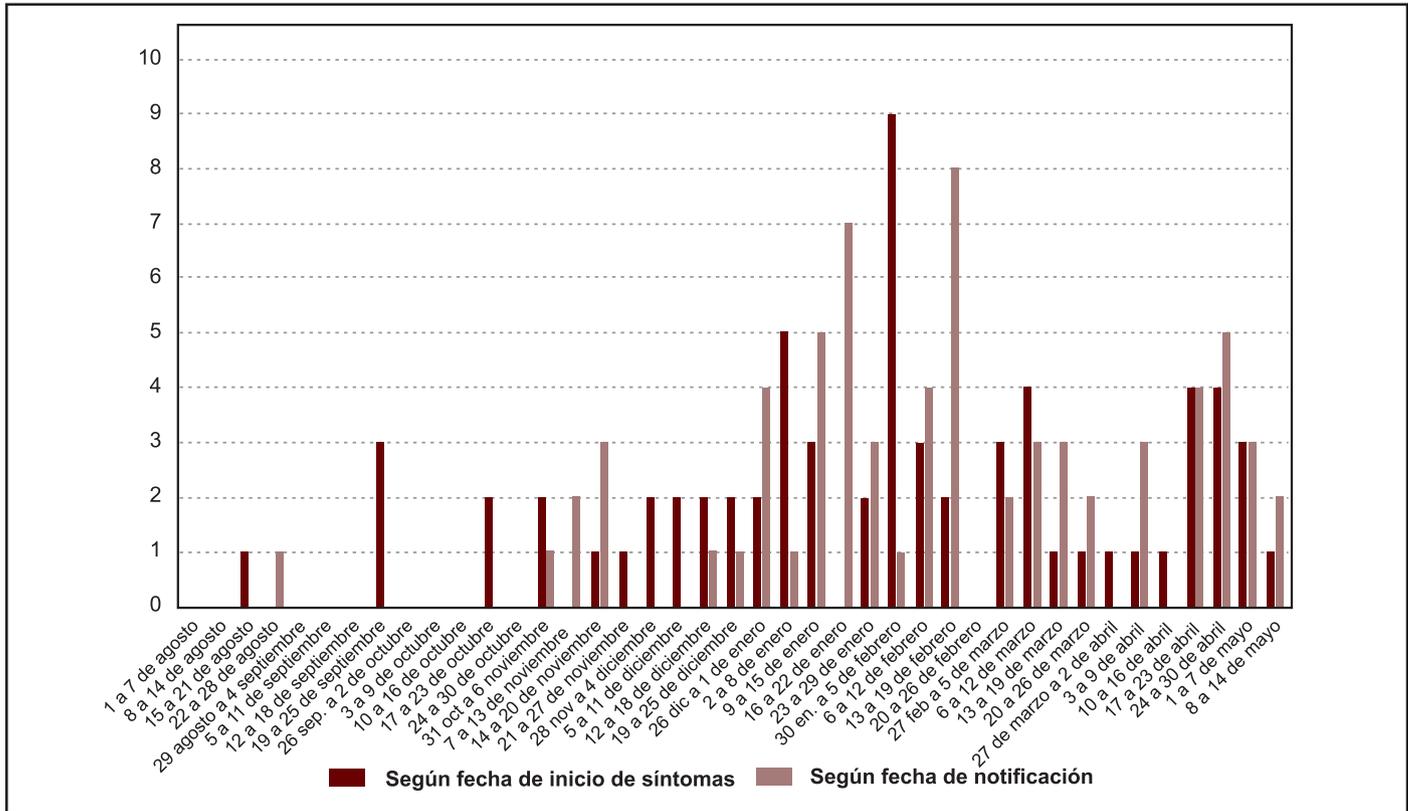
Se ha realizado un estudio descriptivo de los casos residentes en Barcelona de HA notificados al Servicio de Epidemiología de la ASPB. A estos se les pasa una encuesta epidemiológica de HA estándar sobre posibles exposiciones, tales como viajes a zonas endémicas de HA o contacto con niños menores de 3 años asistentes a guarderías. También se recoge el tipo de conducta sexual. Se ha definido como caso perteneciente al brote cualquier hombre que se identifique como HSH entre los casos declarados desde 2016, y se ha analizado hasta el 11 de mayo de 2017. Cuando hubo posibilidad se recuperaron muestras de suero de los casos y fueron enviadas al Laboratorio de Virus Entéricos de la Universidad de Barcelona, con el fin de analizar la secuencia de un fragmento de la región de unión VP1/2A, y hacer el estudio filogenético. Asimismo, se está pasando una nueva encuesta específica a una muestra de los casos que recoge información adicional sobre lugares de encuentro sexual, fiestas sexuales, uso de drogas relacionadas con el sexo y otras variables de interés (resultados aún no disponibles).

Resultados

Durante todo el año 2015 hubo 9 declaraciones, de las cuales 4 fueron hombres. Sin embargo, desde agosto de 2016, cuando se detectó el primer caso en un HSH, se han declarado 106 casos confirmados de HA, de los cuales 96 (90,6%) son hombres. De estos, 87 (90,6%) son residentes en la ciudad de Barcelona y 84 son adultos, con una mediana de edad de 34,4 años (edad mínima: 19, edad máxima: 59). De estos hombres adultos, al menos 69 (82,1%) se identifican como HSH.

Entre estos hombres que se identifican como HSH, la mediana de edad es de 34,1 años (19 a 58), 14 (20,3%) viven con el VIH y 5 (7,2%) refieren estar vacunados contra la HA. Al menos

Figura 1. Curva epidémica del número de casos de HA que refieren ser HSH en la ciudad de Barcelona, desde el 1 de agosto hasta la semana del 8 al 14 de mayo de 2017.



en uno de estos casos vacunados se trata de una sola dosis post exposición. Dos tienen 2 dosis de vacuna A+B documentada, y en otros dos casos no se ha podido documentar. De estas 5 personas vacunadas, 3 tienen el VIH, siendo 11 (78,6%) los casos de HA que están infectados con el VIH que no están vacunados contra la HA. En cuanto al país de nacimiento, al menos 38 (55,1%) han nacido en España. La curva epidémica de casos de HA entre HSH muestra un aumento de los casos en enero y febrero, con un repunte menor en el mes de abril (Figura 1).

Se pudieron recuperar y analizar 25 muestras. La secuenciación mostró que todas las muestras pertenecen al genotipo I, subgenotipo IA. El análisis filogenético de las muestras analizadas distingue tres clusters diferentes, ligando casos de Barcelona a cepas previamente identificadas en Alemania, Reino Unido y Holanda. Cabe destacar que 17 (68%) de las muestras corresponden a la cepa VRD_521_2016 detectada en el Reino Unido en julio de 2016, y que esta cepa también se ha hallado en muestras de casos de Madrid y Andalucía. Otras 5 (20%) son idénticas a la cepa RIVM-HAV16-090 detectada en casos que habían atendido a la EuroPride de Ámsterdam de agosto de 2016. Otro caso tenía una cepa idéntica a la detectada en el brote de Berlín (V16-25801). Estas cepas también se han hallado en casos de Madrid y Andalucía.

Conclusiones

Desde agosto se ha detectado un aumento inusual de casos de HA entre HSH en la ciudad de Barcelona, que concuerda con los brotes observados en otros lugares de España y Europa, habiéndose demostrado la relación mediante análisis a nivel molecular. Pese al aumento evidente de casos en HSH respecto a años anteriores en Barcelona las cifras distan mucho de los casos reportados en otras zonas del estado, habiendo podido influir tanto la vacunación contra la HA en niños desde 1998 como las campañas dirigidas al colectivo HSH.

Bibliografía

1. Agència de Salut Pública de Barcelona. La salut a Barcelona 2010. Barcelona: Agència de Salut Pública de Barcelona; 2011. Disponible en: http://aspb.cat/quefem/docs/Informe_Salut_2010.pdf
2. ECDC. Hepatitis A outbreaks in the EU/EEA mostly affecting men who have sex with men. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/RRA-19-May-2017_UPDATE_2-HepatitisA-in-mostly-MSM.pdf