

SEMINARIO INTERNACIONAL PRE COSALFA 46

Cartagena de Indias – Colombia | 29-30 abril 2019

**Estudios de inmunidad post-vacunal como
herramienta para identificar situaciones
de vulnerabilidad para la transmisión viral**

Manuel José Sánchez Vázquez

Coordinador de Epidemiología – PANAFTOSA-OPS/OMS

OPS



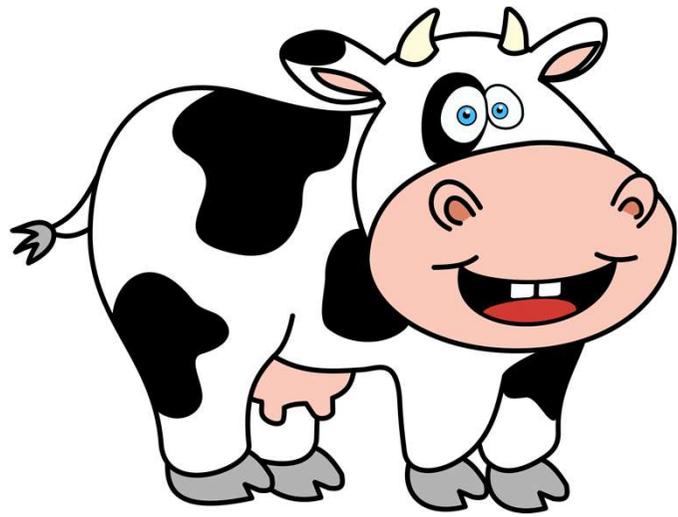
Organización
Panamericana
de la Salud

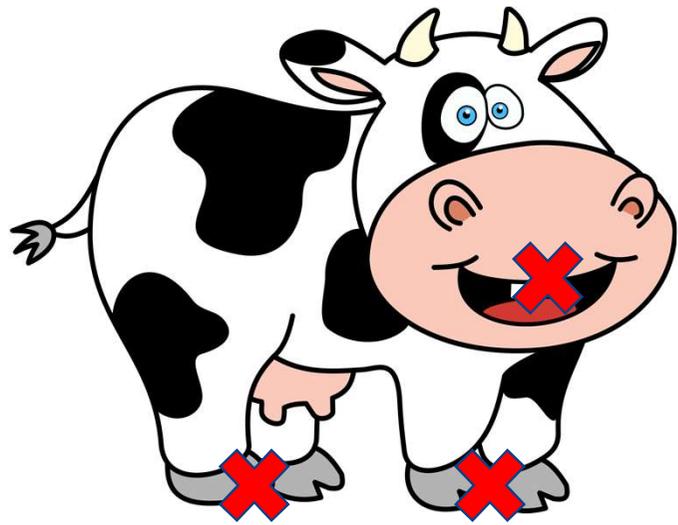


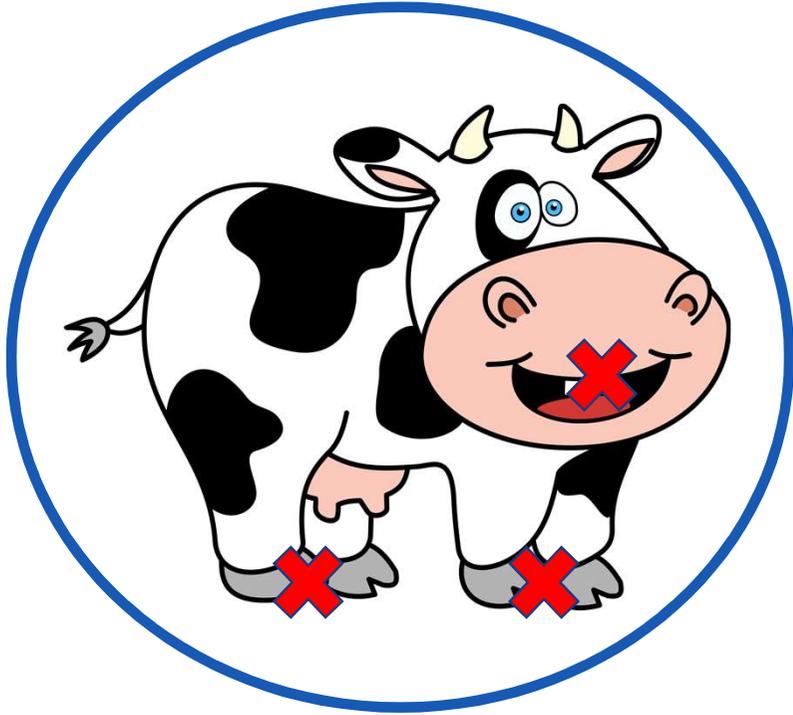
Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS
Américas

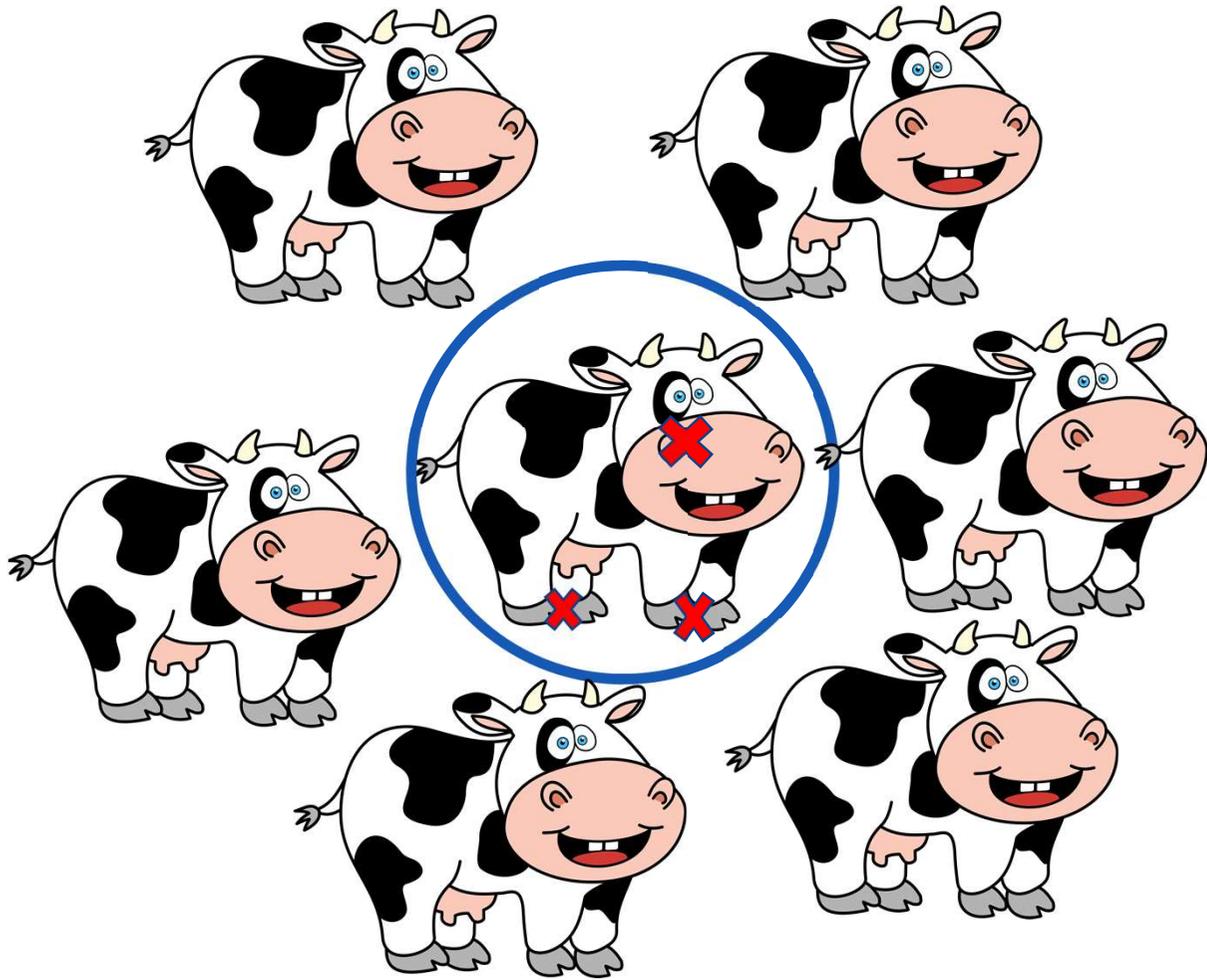
PANAFTOSA

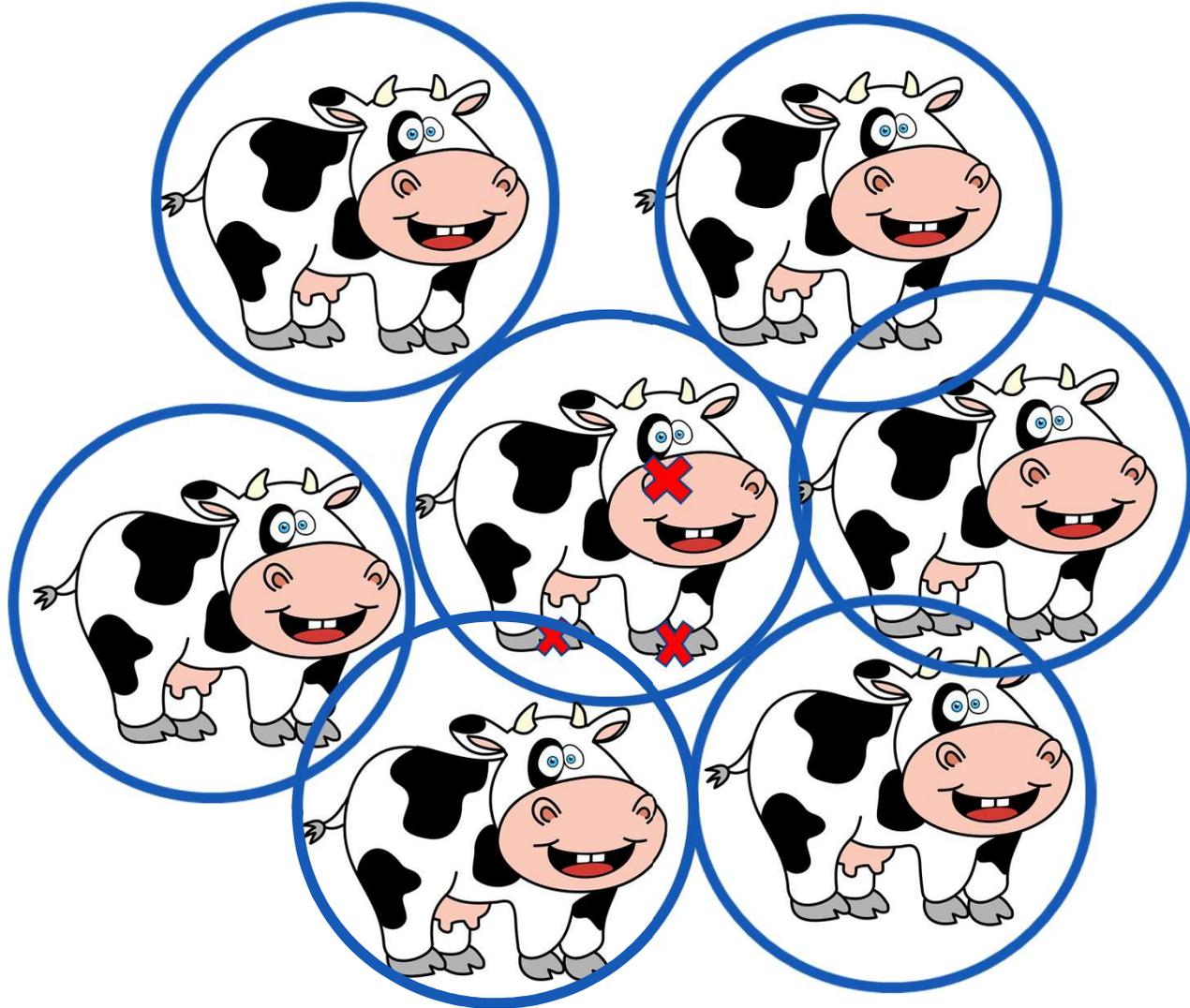
Centro Panamericano de Fiebre Aftosa
y Salud Pública Veterinaria

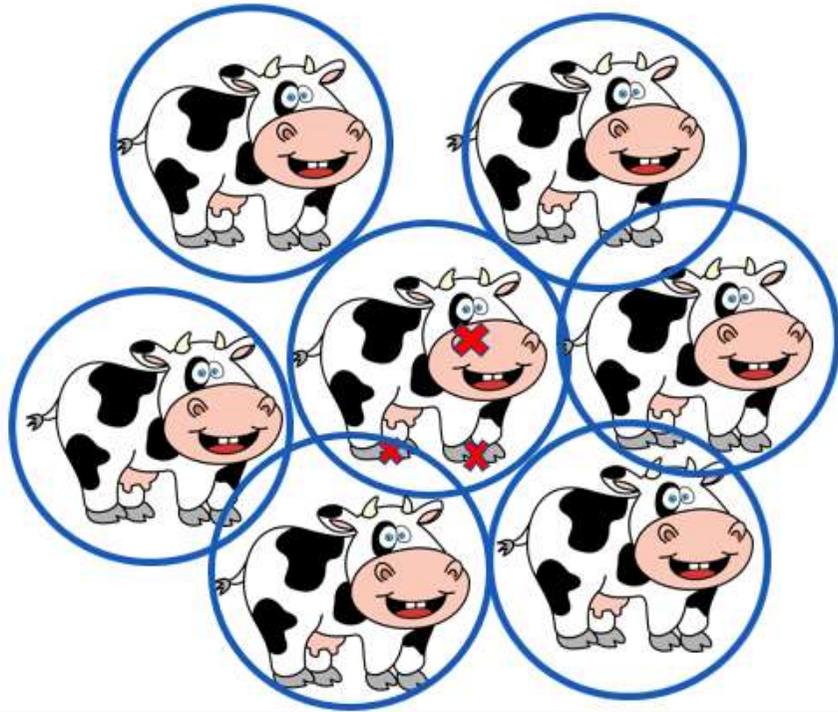


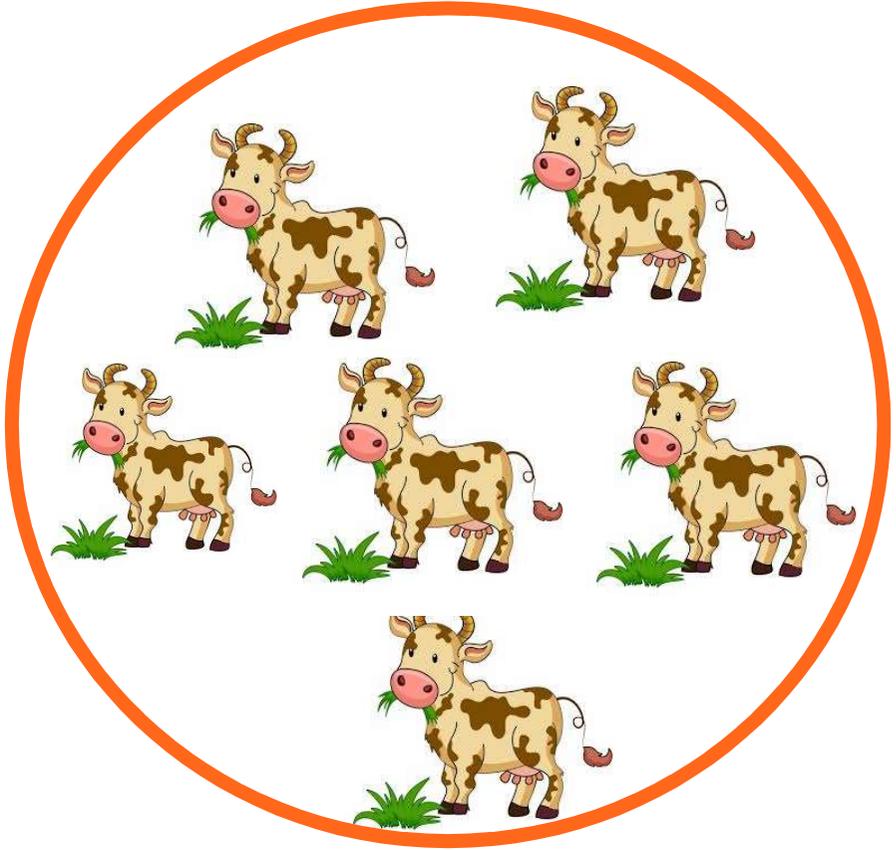
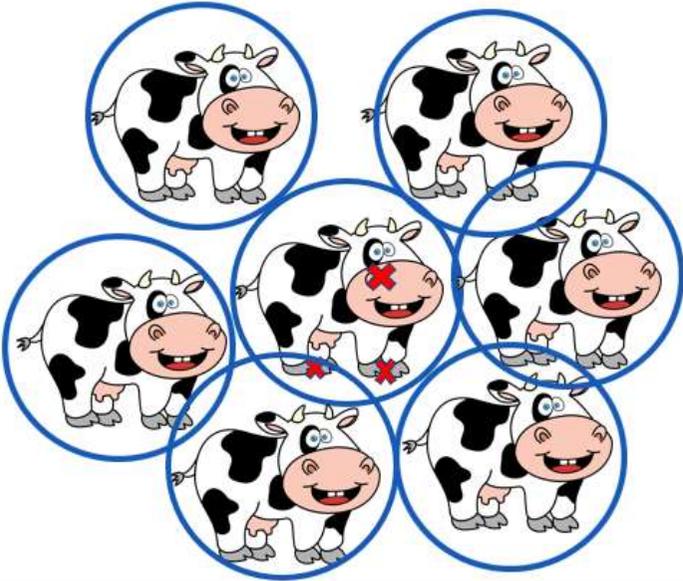












Contenido



- Conceptos y antecedentes
- Estrategia para investigar los niveles de inmunidad post-vacunación
- Metodología
 - Diseño
 - Análisis de los resultados
- Ejemplo de la Región – Colombia
- Conclusiones y Recomendaciones

Contenido



- **Conceptos y antecedentes**
- Estrategia para investigar los niveles de inmunidad post-vacunación
- Metodología
 - Diseño
 - Análisis de los resultados
- Ejemplo de la Región – Colombia
- Conclusiones y Recomendaciones

Conceptos

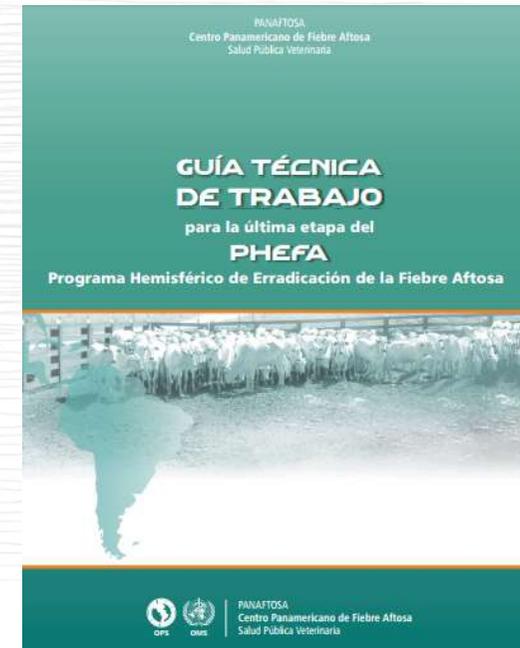
- Con la vacunación no sólo buscamos **contener la presentación clínica** de la enfermedad sino también adquirir un nivel de inmunidad de rebaño que consiga **detener la transmisión**
- **Cobertura vacunal**: debe representar la proporción de la población vacunada, aunque a veces no lo representa debido a:
 - las dificultades en obtener la **información sobre la población**.
 - **dosis liberadas** versus animales realmente vacunados.
- **Inmunidad post vacunal**: aquella inmunidad medible y que es atribuible a la inducida por la vacuna y considerada como un nivel de protección suficiente:
 - Diferentes pruebas disponibles
 - Importante que se tenga una correlación validada entre los niveles detectados y la equivalencia en protección.

Antecedentes (i)

Según la Guía técnica de trabajo para la última fase del PHEFA elaborada por PANAFTOSA-OPS/OMS:

Se debe investigar la probabilidad de la existencia de los “nichos endémicos” en sub-poblaciones con niveles sub-óptimos de vacunación.

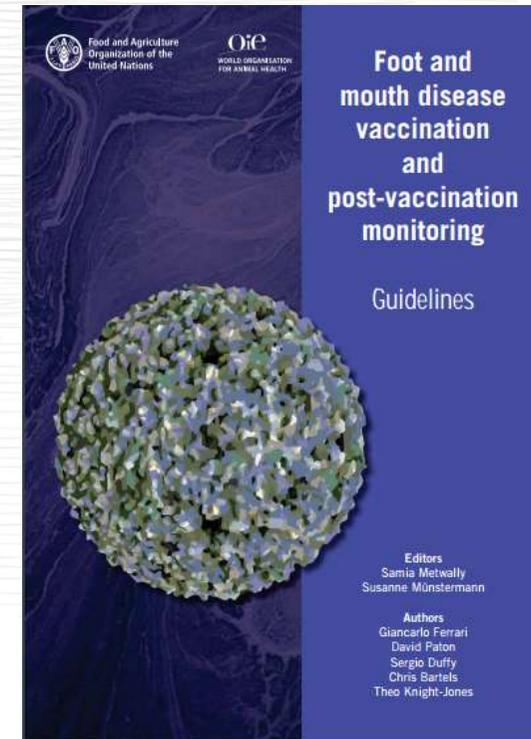
Así, se debe conocer de forma precisa, el nivel de inmunidad a nivel de rebaño y poder además identificar los factores de riesgo asociados con esa inmunidad.



Antecedentes (ii)

También la guía para la vacunación y monitoreo de la post-vacunación de la FAO y OIE:

Invita a investigar los **niveles inmunitarios y usar diferentes estrategias** en función de la etapa de erradicación, recomendando la investigación a nivel de predio en las últimas etapas de erradicación.



Contenido



- Conceptos y antecedentes
- **Estrategia para investigar los niveles de inmunidad post-vacunación**
- Metodología
 - Diseño
 - Análisis de los resultados
- Ejemplo de la Región – Colombia
- Conclusiones y Recomendaciones

Nivel poblacional versus nivel de predio (i)

- En función del objetivo del estudio y la situación del país, se puede optar por estudios **poblacionales a nivel animal, o por estudios a nivel de predio**.
- Si sólo se quiere tener una idea general de la inmunidad a nivel de predio, para identificar presencia de predios con inmunidad sub-óptima, el tamaño del muestreo es más reducido.
 - la guía para la vacunación y monitoreo de la post-vacunación de la FAO y OIE, da cuenta de estos puntos.
- Para seguir las recomendaciones de la **Guía Técnica, se prefieren los estudios que tienen en cuenta la estructura de agrupamiento** de los animales dentro de predios

Nivel poblacional versus nivel de predio (ii)

- No es sólo importante saber cual es el resultado global de inmunidad del estudio sino tener una **estimación precisa de la prevalencia dentro de los predios** muestreados.
- Estos resultados **pueden informar estudios de circulación viral**, pues cuanto menos inmunidad, más riesgo de presencia del virus.
- Y si hay **bajos niveles inmunitarios agregados espacialmente**, podrían facilitar la **instauración de nichos**.
- En general, este tipo de diseño nos permite obtener **un diagnóstico robusto** de nuestra estrategia de vacunación/campaña.
- **Realmente esta estrategia combina estudios de prevalencia de inmunidad con estudios de factores de riesgo**, y por lo tanto, se requiere un tamaño de muestra (en número de predios y de animales) adecuado a este doble objetivo.

Posibles factores de riesgo (i)

Sobre el predio

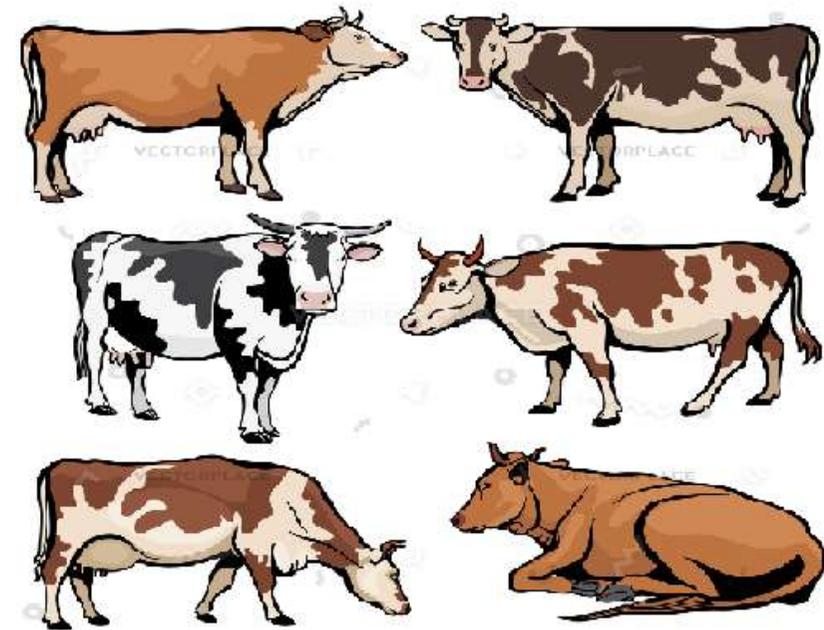
- Localización.
- Número de bovinos y otras especies presentes.
- Tipo de explotación:
 - Principal actividad:
 - Destino de los animales
- Acceso sanitario y tecnificación



Posibles factores de riesgo (ii)

Sobre el animal

- Edad del animal
- Sexo del animal
- Raza del animal
- Animal nativo del predio o de otro predio



Posibles factores de riesgo (iii)

Otras

- Lote/laboratorio de la vacuna
- Brigadista
- Vacunación fiscalizada o no
 - Asistida o fiscalizada
- Almacenamiento de la vacuna
- Tiempo transcurrido desde la recogida de la vacuna hasta su aplicación



Contenido



- Conceptos y antecedentes
- Estrategia para investigar los niveles de inmunidad post-vacunación
- **Metodología**
 - **Diseño**
 - Análisis de los resultados
- Ejemplo de la Región – Colombia
- Conclusiones y Recomendaciones

Objetivo

- Se busca llevar a cabo un **muestreo diseñado para estimar la prevalencia de la presencia de anticuerpos frente a la vacuna anti-fiebre aftosa a nivel de rebaño (predio).**
- **Identificar los factores de riesgo asociados al nivel de inmunidad.**
- Se asume que los anticuerpos detectados estarían asociados a la respuesta frente la vacuna, siendo así un muestreo para evaluar la respuesta inmunitaria post vacunación.

Metodología

El estudio se plantea de manera trasversal con dos estadios, el primero para la selección de rebaños a muestrear y el segundo en el que se seleccionan animales dentro de los rebaños. El diseño lleva cuatro fases:

- Definición de Áreas Epidemiológicas;
- Estimación de la sensibilidad y especificidad del rebaño esperadas;
- Estimación del número de rebaños a muestrear y estructura del muestreo;
- Estimación del número de animales a muestrear por rebaño.

Estimación del tamaño de muestra (i)

Estimación de la sensibilidad y especificidad del rebaño esperadas.

- El primer paso es saber cuáles son **las Se y Sp de rebaño esperadas**, que serán dadas en función de las características de la prueba de laboratorio y la prevalencia esperada.
- Para su estimación, **realizamos simulaciones para diferentes tamaños de rebaño, diferentes tamaños de muestra y puntos de corte** (el número de animales positivos detectados que determinan la categorización del rebaño como positivo) para obtener diferentes Se y Sp de rebaño, en diferentes escenarios.

Estimación del tamaño de muestra (ii)

Estimación del número de rebaños a muestrear y estructura del muestreo:

- Una vez que se ha establecido la Se y Sp de rebaño esperadas, **se procede a calcular el número de rebaños a muestrear**, en función de una tolerancia (precisión) y un nivel de confianza del 0.95 y basado en una prevalencia entre-rebaño.

Estimación del número de animales a muestrear por rebaño:

- Se debe **determinar el número de animales a muestrear por cada categoría de tamaño de rebaño** considerando la estructura de nuestras subpoblaciones. Este número vendrá en función de la Se y Sp esperada a nivel de rebaño y de la prevalencia esperada intra-rebaño.

Contenido

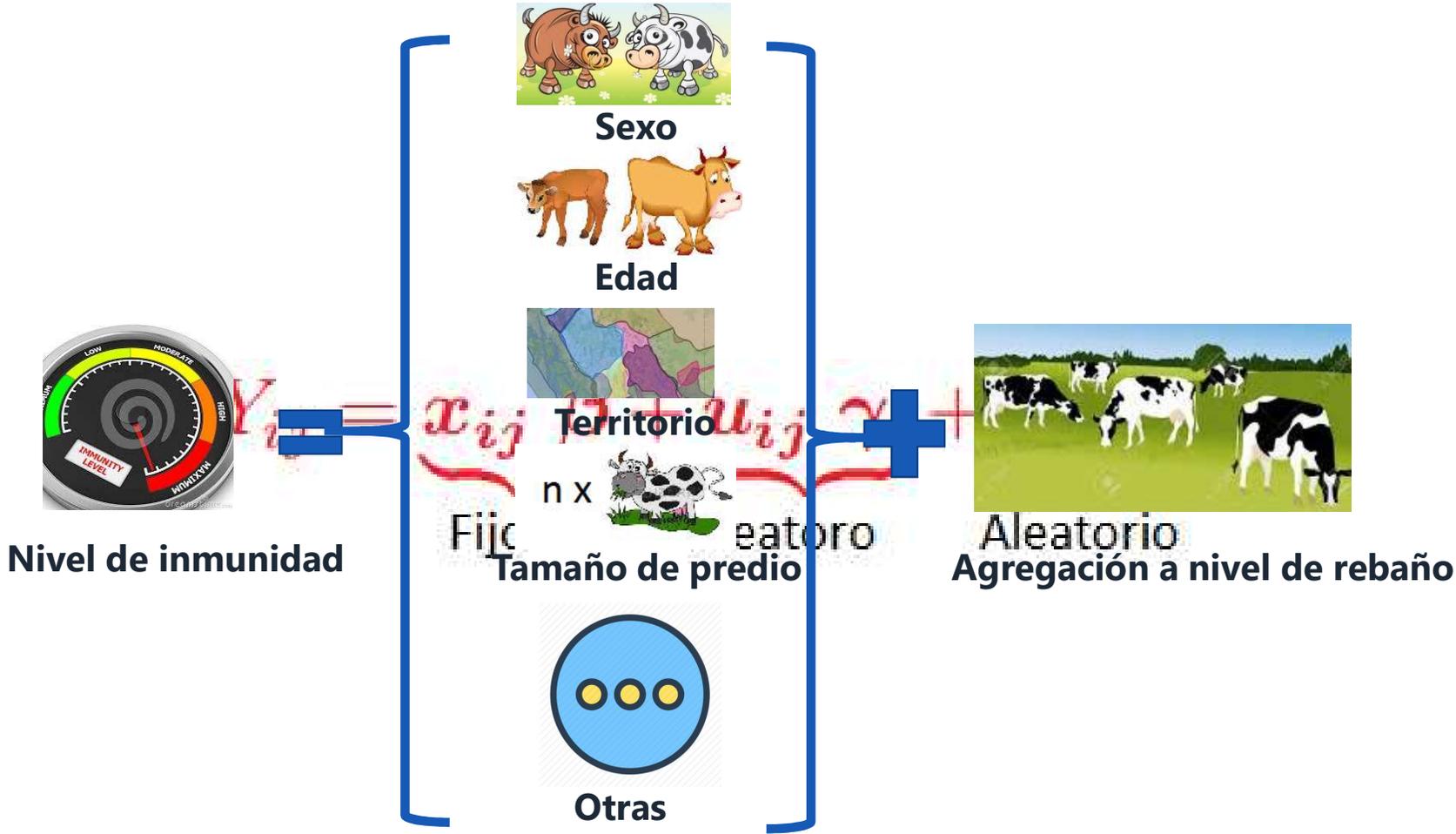


- Conceptos y antecedentes
- Estrategia para investigar los niveles de inmunidad post-vacunación
- **Metodología**
 - Diseño
 - **Análisis de los resultados**
- Ejemplo de la Región – Colombia
- Conclusiones y Recomendaciones

Metodología estadística para análisis de los resultados

- Análisis **exploratorios y univariados**.
- La prevalencia de anticuerpos frente a los serotipos se modela en función de las **covariables disponibles en el estudio**.
- Se utiliza un **modelo lineal generalizado de efectos mixtos (MLGM)** binomial.
- Se incluye la **agrupación a nivel de rebaño**.
- El **Criterio de Información de Akaike (AIC)** se utiliza para la comparación entre las diferentes estructuras del modelo y también para comparar modelos anidados.
- El **test de Wald** se utiliza para examinar y presentar el nivel de significancia (valor de $p < 0,05$) de las variables.
- Los gráficos **diagnósticos de residuos** se utilizarán para detectar patrones en el modelo que puedan preocupar.

Modelo de efectos mixtos



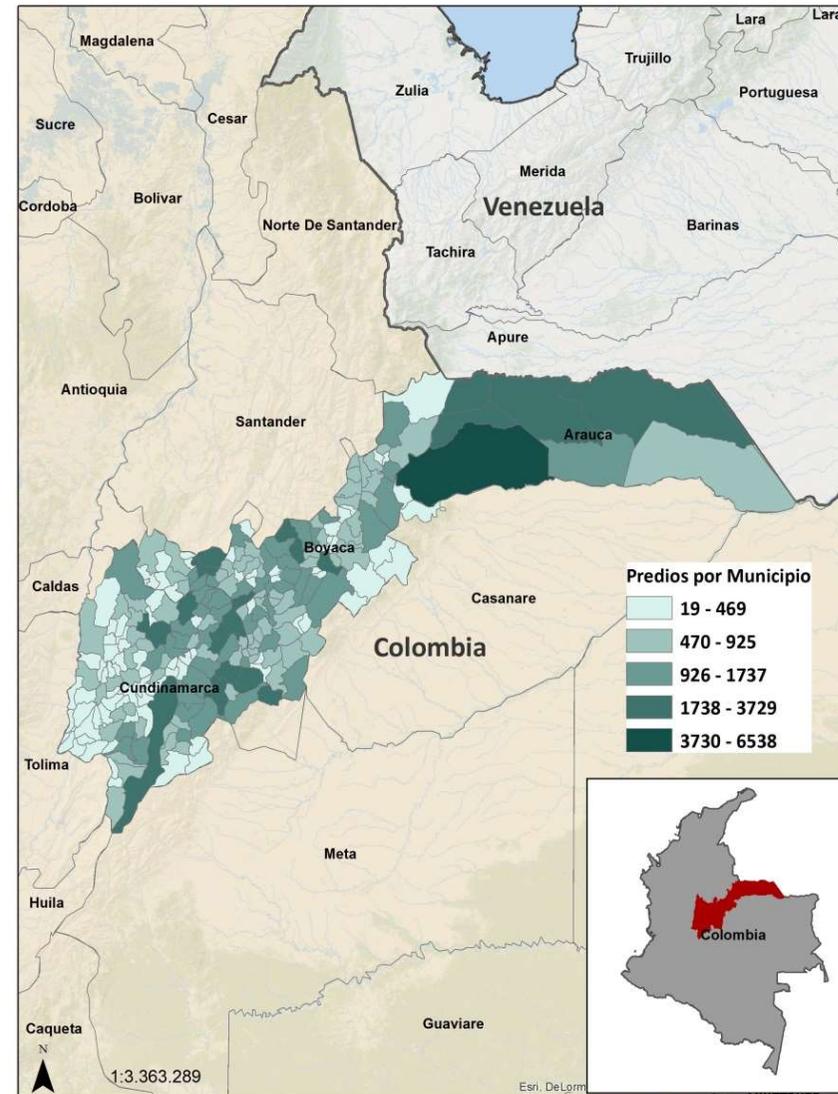
Contenido



- Conceptos y antecedentes
- Estrategia para investigar los niveles de inmunidad post-vacunación
- Metodología
 - Diseño
 - Análisis de los resultados
- **Ejemplo de la Región – Colombia**
- Conclusiones y Recomendaciones

Área de estudio

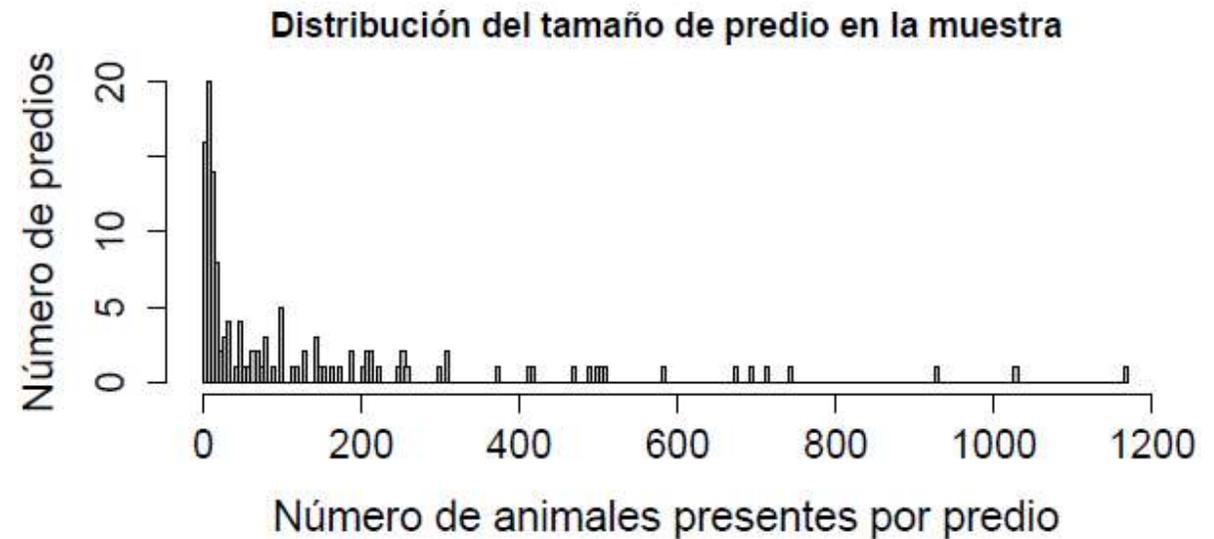
- El área epidemiológica del estudio viene delimitada por la zona de contención establecida en septiembre del 2017.
- Esta área epidemiológica nos va a ayudar a evaluar las vacunaciones en función de varios criterios de interés como son tipo de área productiva (el área incluye zonas de 4 circuitos pecuarios: Centro, Costa Atlántica, Llanos Orientales y Sur Occidente).



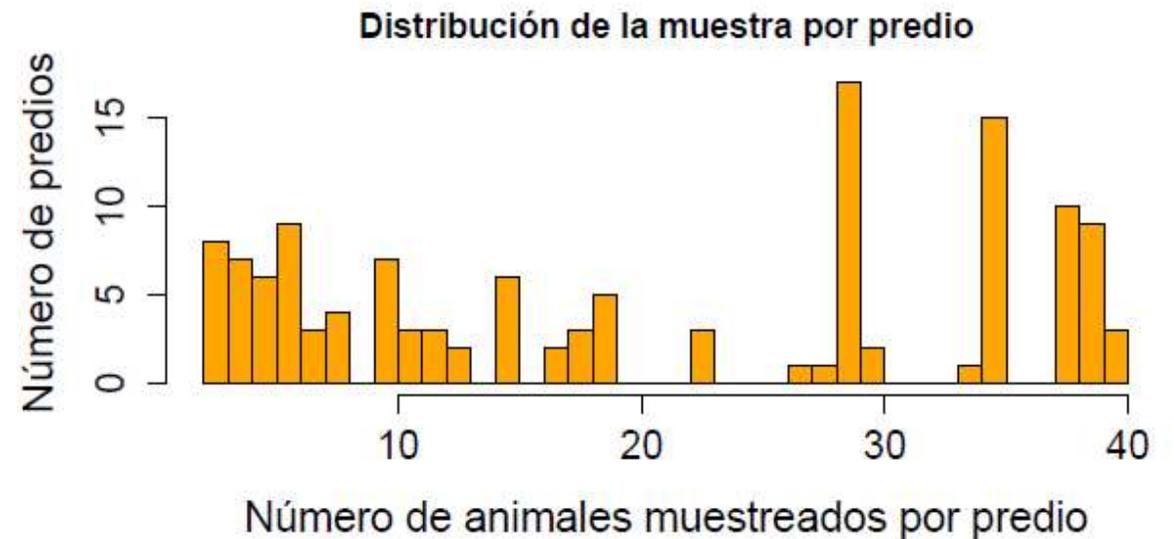
Descripción

- Se muestreó con éxito un total de 2693 bovinos en 129 predios,
- La mediana del tamaño de predios en la muestra fue de 35 (rango inter-cuartil de 10 a 160).
- La mediana del número de muestras por predio fue de 19 (rango inter-cuartil de 7 a 35).
- Un total de 2118 bovinos fueron clasificados como protegidos frente al serotipo O, 2028 para el serotipo A y 2193 para cualquiera de los dos serotipos.

Distribución del tamaño del predio en la muestra



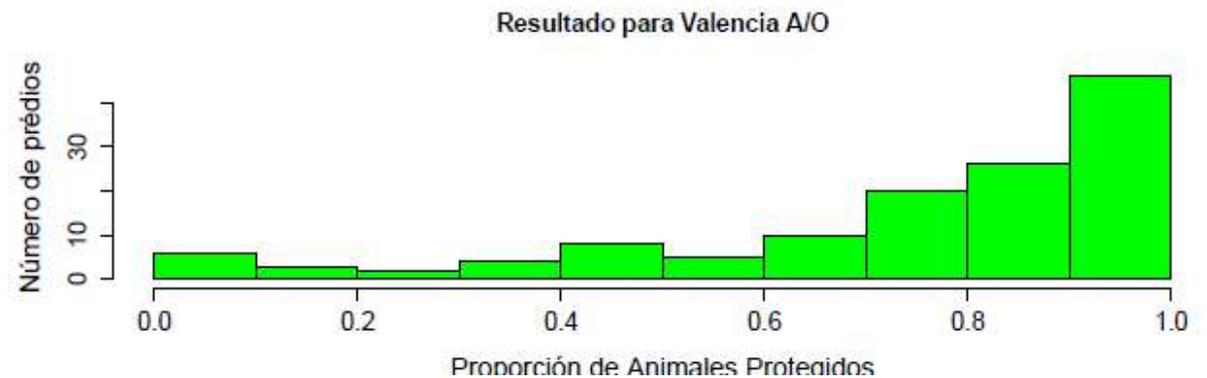
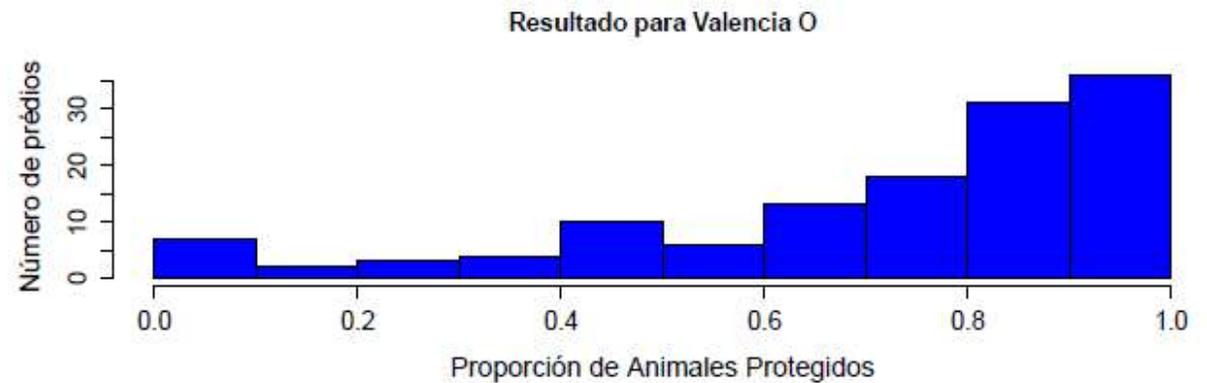
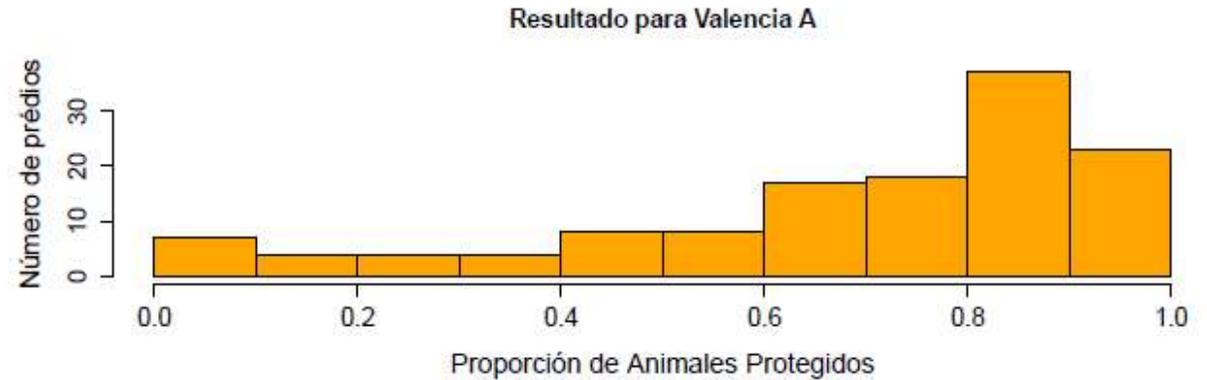
Distribución del número de animales muestreados por predio



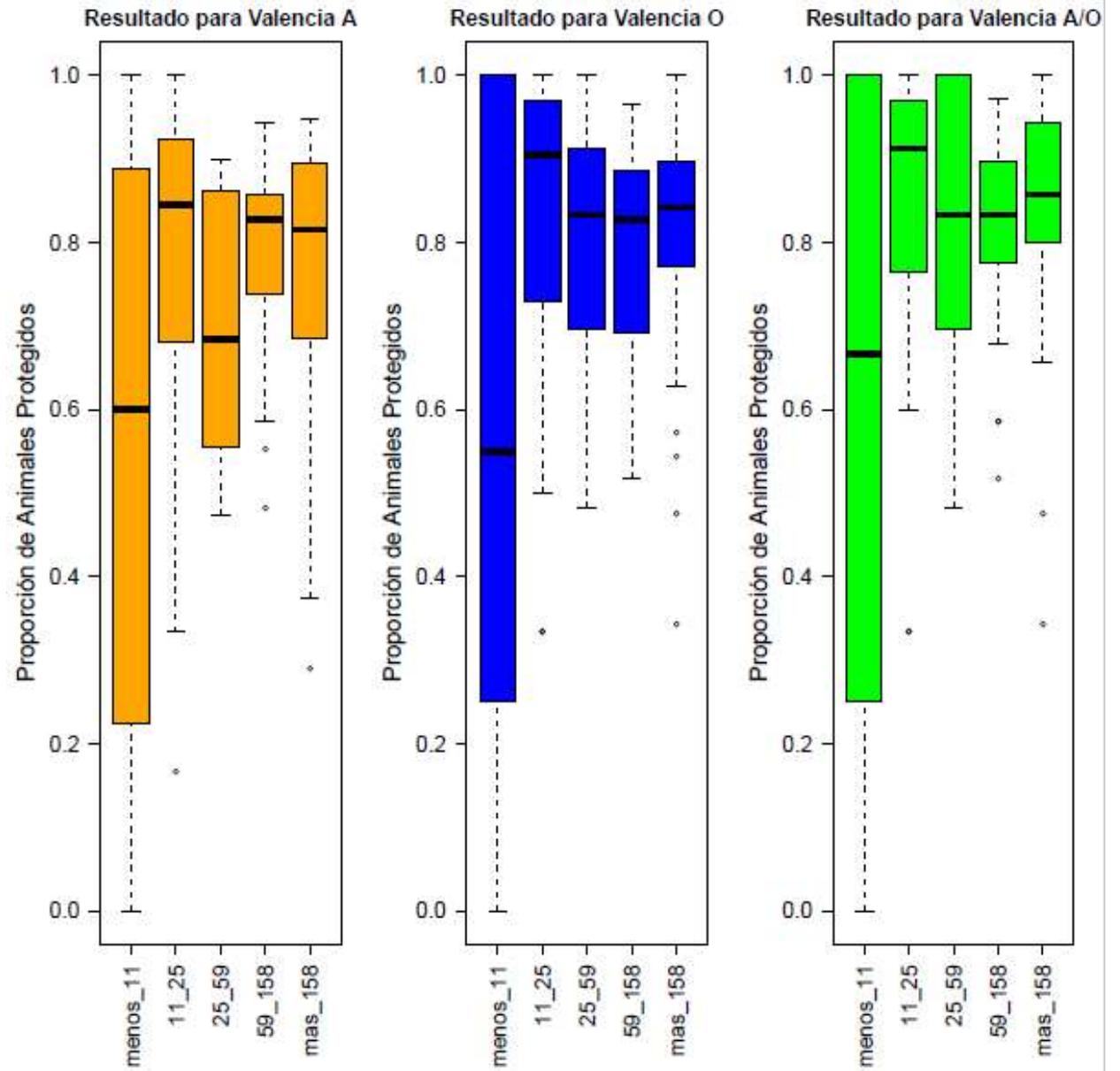
La prevalencia aparente global de bovinos con inmunidad detectada frente al serotipo O fue 0.78 (95% intervalo de confianza 0.77-0.8)

para el serotipo A fue 0.75 (95% IC 0.74-0.77)

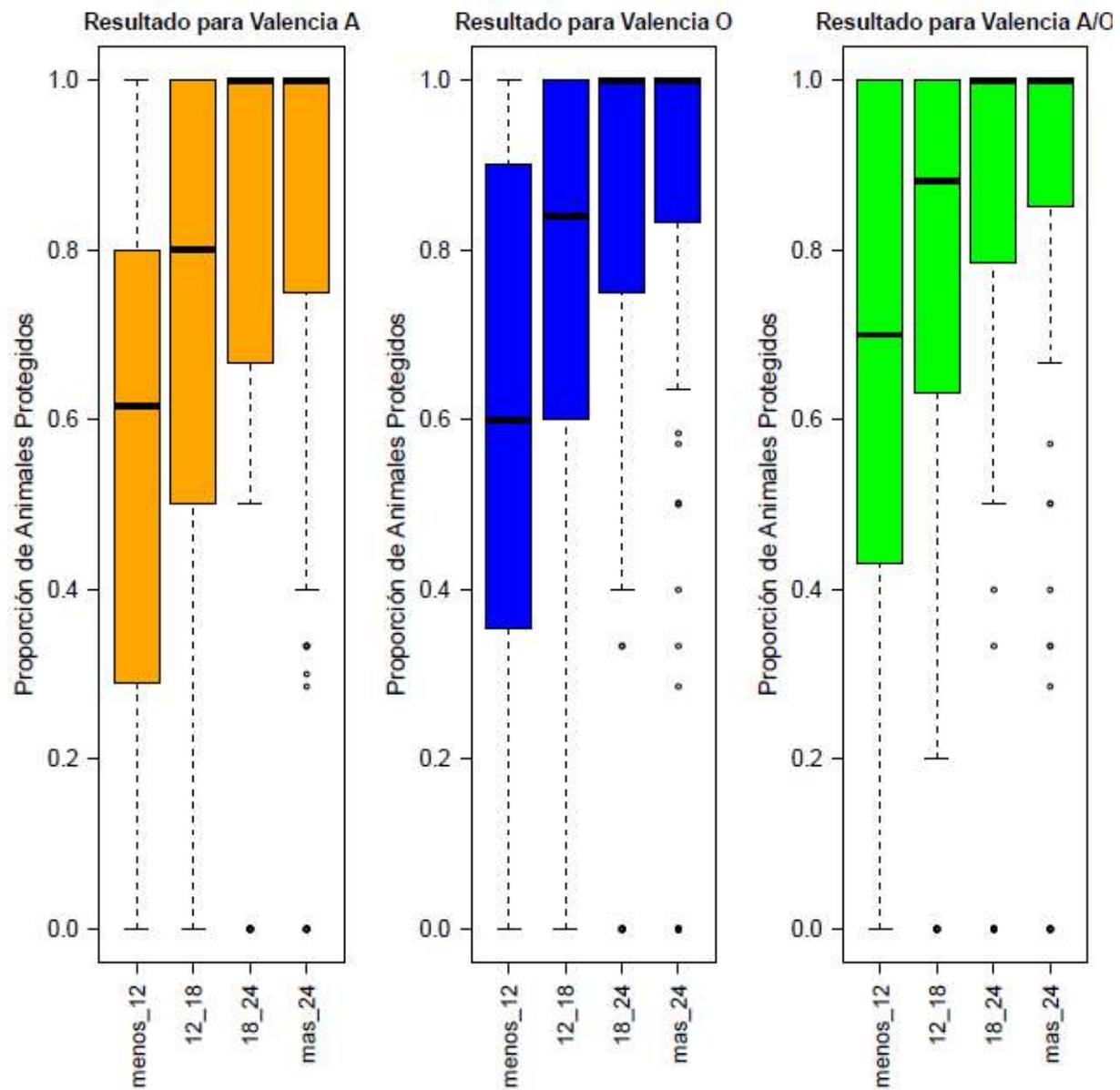
y para cualquiera de los serotipos fue 0.81 (95% IC 0.8-0.83).



Tamaño de predio



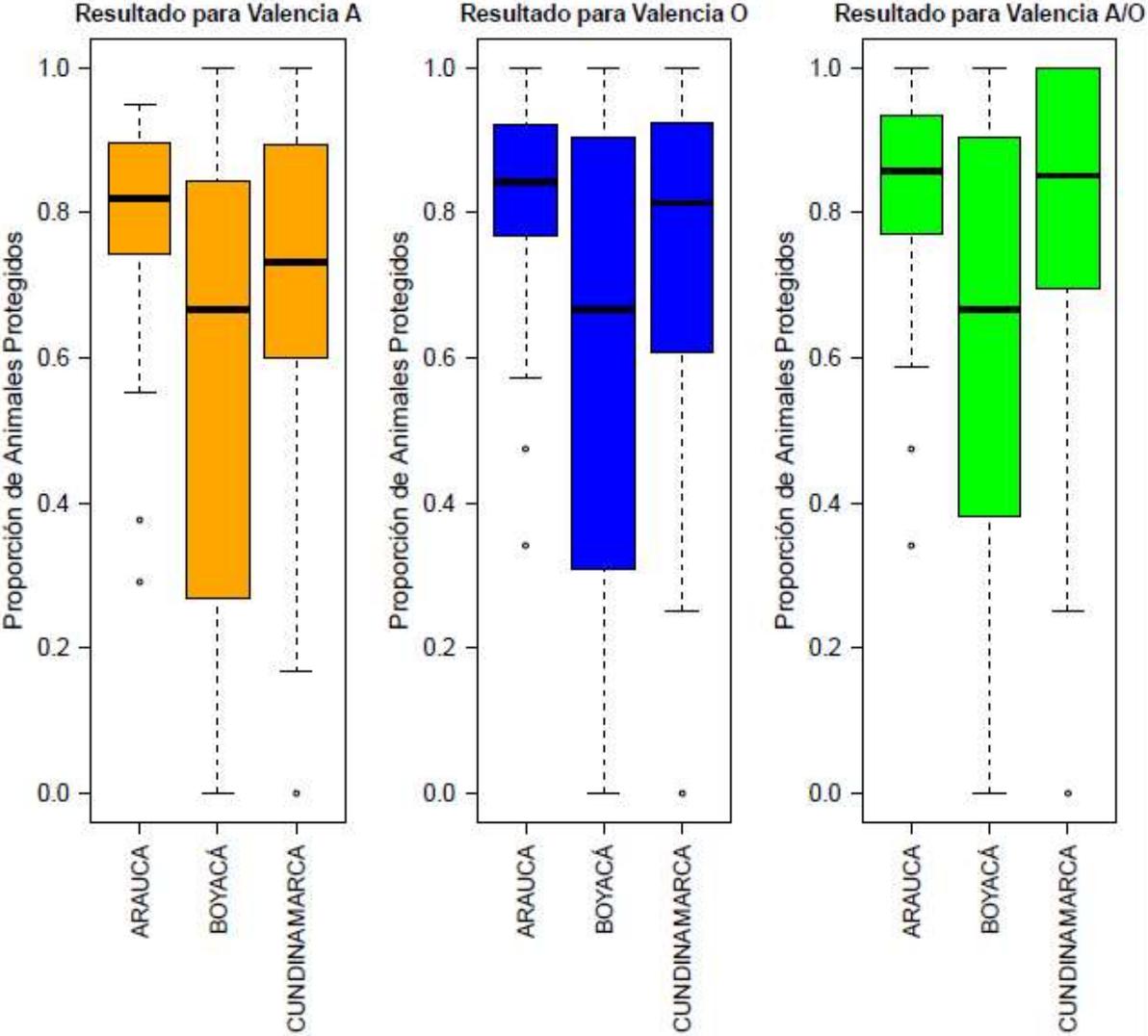
Edad

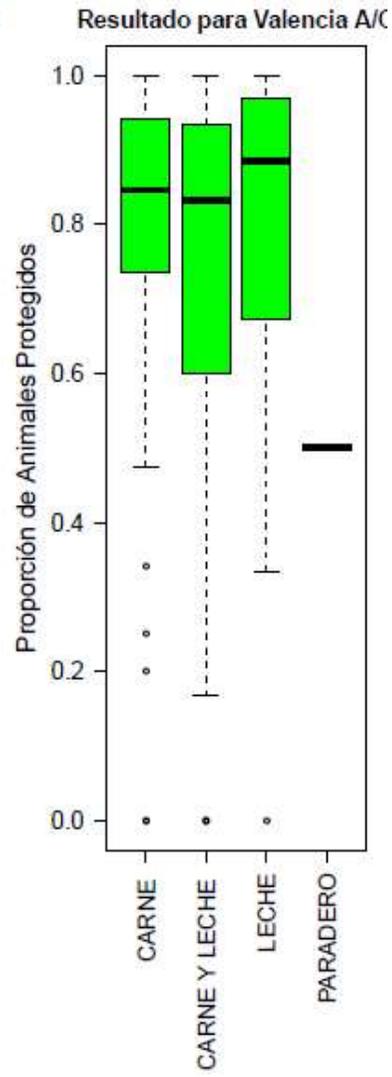
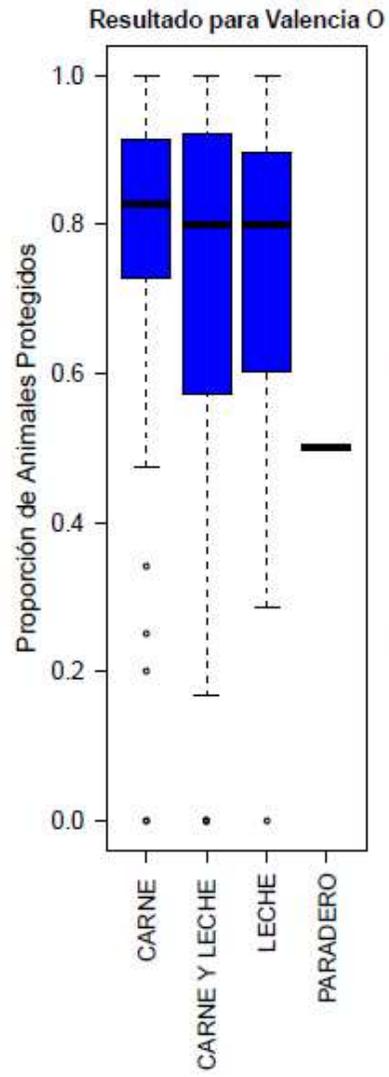
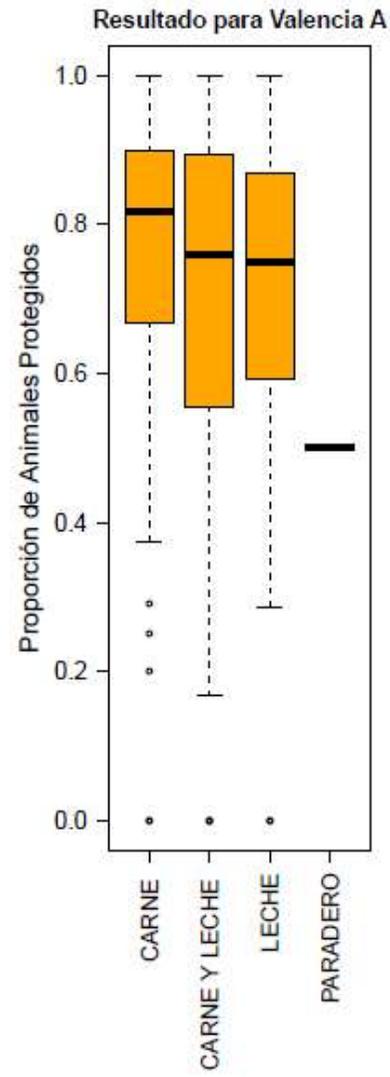


Edad

Edad	Bovinos reactivos		Bovinos Totales	Prevalencia Aparente			
	A	O		A	95% IC	O	95% IC
Menos de 12	439	471	749	0.59	0.55-0.62	0.63	0.59-0.66
De 12 a 17	525	558	720	0.73	0.69-0.76	0.77	0.74-0.8
De 18 a 24	265	279	327	0.8	0.75-0.84	0.84	0.8-0.88
Más de 24	799	810	897	0.88	0.85-0.9	0.88	0.86-0.9

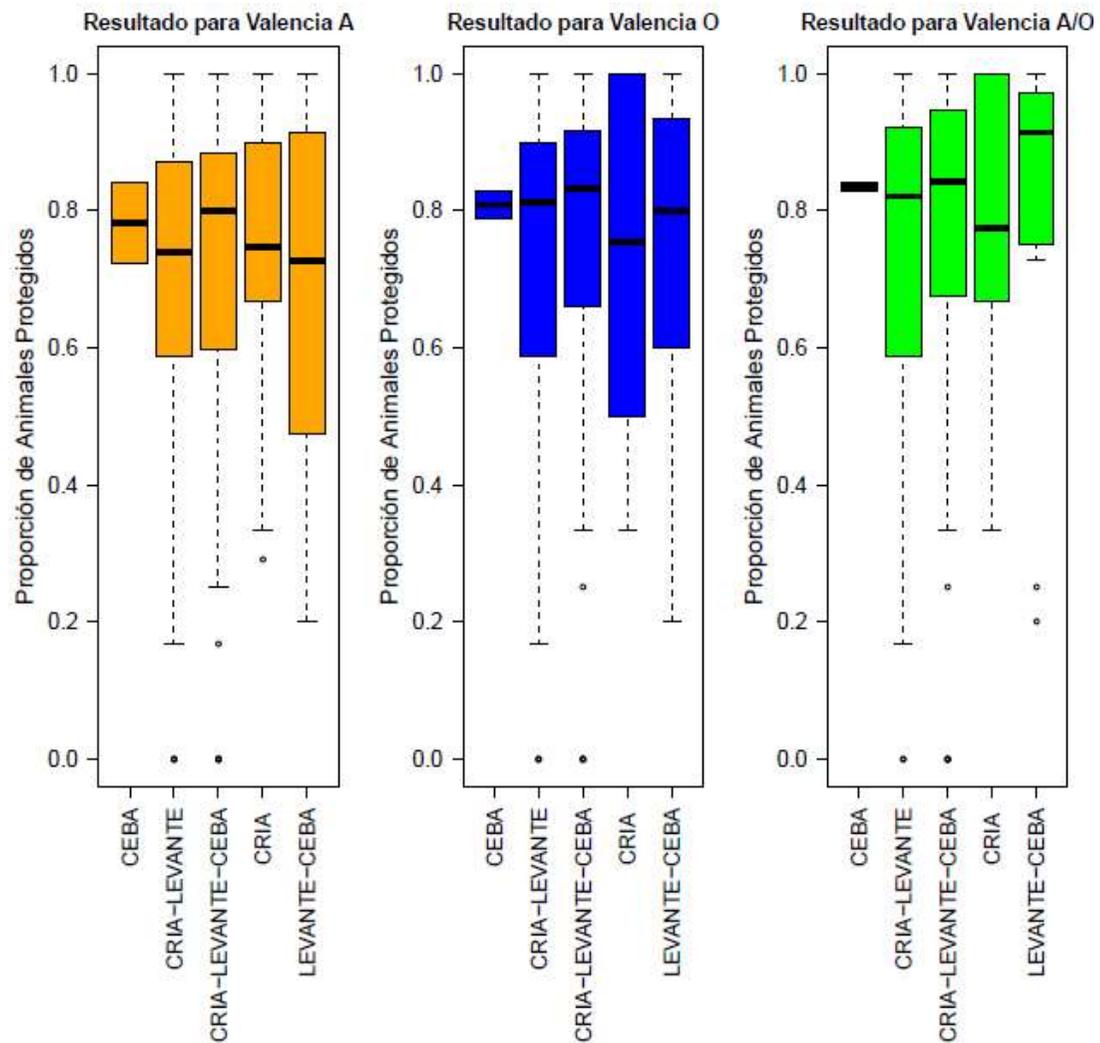
Departamento



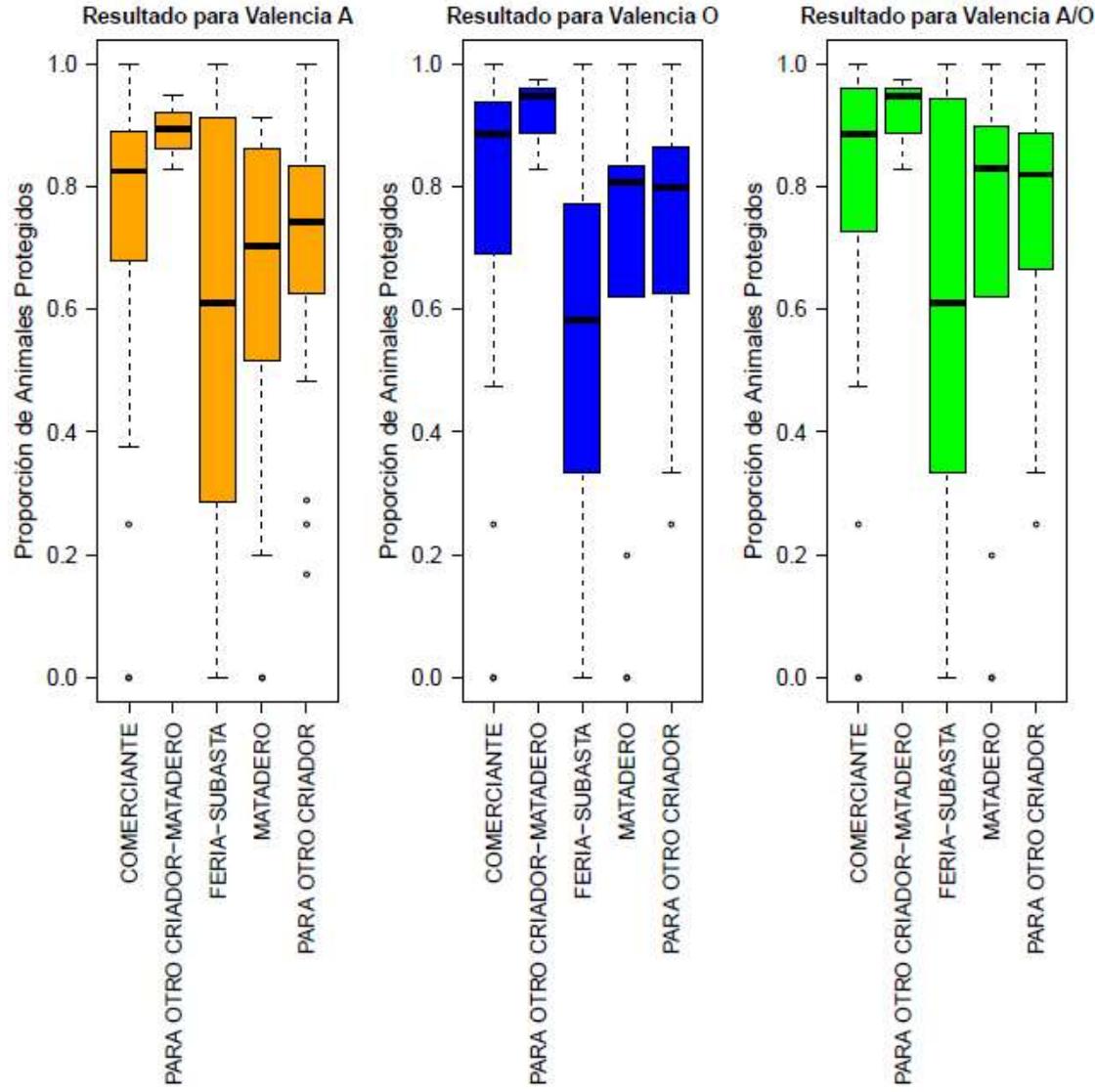


Finalidad de predio

Tipo de predio



Forma de comercialización



Odds ratios estimadas para las covariables en el modelo lineal generalizado de efectos mixtos binomial (permitiendo agrupación a nivel de rebaño) para la prevalencia de inmunidad frente al serotipo O de fiebre aftosa en bovinos muestreados de predios en Colombia, 2018. n=129

Variable para efectos fijos	Nivel	Odds ratio	95% Intervalo de Confianza, lim. inf.	95% Intervalo de Confianza lim. Sup.
Edad	Menos de 12 (línea base)	-	-	-
	De 12 a 17	2.3	1.74	3.03
	De 18 a 24	2.93	1.95	4.4
	Más de 24	3.61	2.21	5.89
Tamaño de Predio	Menos de 11(línea base)	-	-	-
	De 11 a 25	5.03	2.24	11.31
	De 26 de 59	2.92	1.19	7.16
	De 60 a 158	2.66	1.22	5.79
	De más de 158	2.73	1.14	6.57
Departamento	ARAUCA (línea base)	-	-	-
	BOYACÁ	0.36	0.17	0.61
	CUNDINAMARCA	0.8	0.4	1.49
Número de vacunaciones	-	1.17	1.08	1.28
Sexo	Hembra (línea base)	-	-	-
	Macho	0.63	0.48	0.8

Contenido



- Conceptos y antecedentes
- Estrategia para investigar los niveles de inmunidad post-vacunación
- Metodología
 - Diseño
 - Análisis de los resultados
- Ejemplo de la Región – Colombia
- **Conclusiones y Recomendaciones**

¿Cuándo es aconsejable usar esta estrategia?

- Después de un episodio de brotes donde se establece una estrategia de control basada en vacunación y se precisa evaluar su cobertura.
- Se quiere hacer un diagnóstico de la campaña de vacunación para identificar debilidades.
- En situaciones en las que se quieren identificar patrones de baja inmunidad para detectar posibles nichos que puedan informar estudios para detectar circulación viral.
- Pero no siempre son necesarios estos estudios, particularmente cuando se pueden utilizar otras fuentes para descartar circulación viral.



O

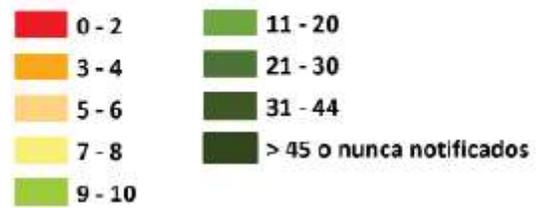


A



C

Años desde el último brote



CONCLUSIONES

- Tras la implementación de una estrategia de vacunación para el control de brotes de fiebre aftosa es esencial **realizar una evaluación de la misma**.
- Los **estudios de inmunidad combinados con un análisis de riesgo** nos permiten llevar a cabo un diagnóstico detallado.
- Se pueden **revisar las debilidades** en la campaña de vacunación y rectificarlas.
- Se pueden **orientar estudios de circulación viral** hacia esos nichos con menos inmunidad.
- **En cada escenario se debe decidir** la mejor estrategia de estudios.

Referencias

- Ausvet (2018) *Sample size to estimate a true prevalence with an imperfect test, EpiTools epidemiological calculators*. Available at: <http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=home> (Accessed: 8 October 2018).
- Humphry, R. W., Cameron, A. and Gunn, G. J. (2004) 'A practical approach to calculate sample size for herd prevalence surveys', *Preventive Veterinary Medicine*, 65, pp. 173–188. doi: 10.1016/j.prevetmed.2004.07.003.
- Knight-Jones, T. J., Bulut, A. N., Gubbins, S., Stärk, K. D., Pfeiffer, D. U., Sumption, K. J., & Paton, D. J. (2014). Retrospective evaluation of foot-and-mouth disease vaccine effectiveness in Turkey. *Vaccine*, 32(16), 1848–1855. doi:10.1016/j.vaccine.2014.01.071
- Nunes, T. *et al.* (2014) 'Package " epiR "''. Available at: <https://cran.r-project.org/web/packages/epiR/epiR.pdf>.
- Orsel, K., & Bouma, A. (2009). The effect of foot-and-mouth disease (FMD) vaccination on virus transmission and the significance for the field. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, 50(10), 1059–1063.
- R Core Team (2018) 'R: A language and environment for statistical computing.' R Foundation for Statistical Computing. Available at: <http://www.r-project.org>.
- Sergeant, E. (2016) 'Package `RSurveillance`', p. 50. Available at: <https://cran.r-project.org/web/packages/RSurveillance/RSurveillance.pdf>.
- Woolhouse, M. E., Haydon, D. T., Pearson, A., & Kitching, R. P. (1996). Failure of vaccination to prevent outbreaks of foot-and-mouth disease. *Epidemiology and infection*, 116(3), 363–371.



GRACIAS!

www.paho.org/panaftosa

TWITTER/[panaftosa_inf](https://twitter.com/panaftosa_inf)

FACEBOOK/[PANAFTOSAinf](https://www.facebook.com/PANAFTOSAinf)