

SUMARIO

- ENQUISA GALEGA DE SEROPREVALENCIA 2013..... páxina 1
- POSIBLES AMEAZAS PARA A ERRADICACIÓN DO SARAMPELO..... páxina 15

ENQUISA GALEGA DE SEROPREVALENCIA 2013

Introdución. As enquisas de seroprevalencia permiten coñecer o grao de inmunidade da poboación fronte a determinadas enfermidades, e por iso permiten tamén avaliar o impacto dos programas de vacinación e decidir sobre a súa pertinencia e características. En Galicia, durante 2001 colléronse as mostras da primeira enquisa de seroprevalencia na poboación adulta¹, durante 2007 as da segunda² e durante 2013 as da terceira. Neste número do BEG dáse conta dos resultados desta terceira enquisa, na que se estudou a protección da poboación fronte sarampelo, rubéola, parotidite, varicela e mais hepatite A.

A Enquisa. Como nas anteriores, nesta enquisa participaron persoas de 18 a 64 anos de idade residentes en Galicia que acudiron a doar sangue ao Centro de Transfusións de Galicia (CTG). Non se incluíron aquelas persoas excluídas habitualmente das doazóns de sangue, nin aqueles doantes que non deron o seu consentimento.

Este marco de mostraxe pódese considerar válido para xeneralizar os resultados á poboación xeral, no que atinxe ás enfermidades aquí consideradas, dado que o estado inmunitario da poboación non está vencellado á decisión de doar sangue e ningunha delas é causa de exclusión á hora de doar. Pola súa banda, a posible autoexclusión no caso da hepatite A non debe ser moi relevante, posto que a meirande parte das infeccións son subclínicas e moitas das clínicas non conlevan un diagnóstico específico.

Os tamaños da mostra determináronse a fin de dar estimacións independentes por provincia e grupos de idade, que son os mesmos que se empregaron nas enquisas de 2001 e 2007 e se mostran na táboa 1. Neste senso, compre salientar que os que na enquisa de 2013 teñen de 25 a 29 anos representan case que á mesma poboación que na de 2007 tiña entre 18 e 24 anos (nados en 1984-1988 en lugar de 1983-1989), e os que teñen 30 a 39 case a mesma que na de 2001 tiñan 18 a 24 (1974-1983 en lugar de 1977-1983).

Os tamaños resultantes repartíronse proporcionalmente por xénero segundo os datos do Padrón Municipal de Habitantes. A fin de garantir a representatividade xeográfica, estes tamaños repartíronse proporcionalmente por comarcas de acordo aos datos de doazóns realizadas no ano 2010 e no primeiro semestre de 2011, proporcionados polo CTG. Agrupáronse as comarcas nas que resultou un tamaño de mostra inferior a 20, seguindo un criterio de proximidade xeográfica. As persoas recrutáronse secuencialmente ata completar as cotas de idade e xénero en cada comarca.

Participaron 3.262 persoas, coa idade distribuída como amosa a táboa 1.

Idade (anos)	Cohorte	Participantes
18 a 24	1989 a 1995	718
25 a 29	1984 a 1988	734
30 a 39	1974 a 1983	695
40 a 64	1949 a 1973	1.115

son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e: tose ou rinite ou conxuntivite.

Técnicas serolóxicas. Utilizáronse as mostras de plasma (EDTA) despois de que foran empregadas para o escrutinio obrigatorio das doazóns. As determinacións serolóxicas realizáronse no Laboratorio de Saúde Pública de Galicia, en Lugo, e as técnicas de laboratorio e os puntos de corte empregados –os mesmos que nas enquisas previas– móstranse na táboa 2, xunto as súas sensibilidades e especificidades.

En concreto, o plasma mantívose a -70ºC desde a extracción e preparación ata a súa análise. As mostras procesáronse no sistema automático de ELISA IDD-BEP III. A cuantificación de anticorpos tipo IgG fíxose co método α e a de anticorpos totais (anti-HAV) a partir de curvas de calibración. Como soros control usáronse Virotrol II, sen valores asignados, para asegurar a calidade dos ensaios no laboratorio, e Liquichek ToRCH Plus, positivo e con valores certificados para IgG anti-rubéola y anti-VZV.

Táboa 2. Características das técnicas serolóxicas.				
enfermidade	proba	Cut-off	Sensibilidade	Especificidade
Sarampelo	(1)	≥ 200 mUI/ml	99'6 %	100 %
Rubéola	(1)	≥ 4 mUI/ml	100 %	98'5 %
Parotidite	(1)	>1/231	95'4%	93'7%
Varicela	(1)	≥ 50 UI/ml	99'3%	100%
Hepatite A	(2)	≥ 20 UI/l	98'5%	96'6 %

(1): IgG específica con ELISA indirecto (Enzygnost® - Siemens).
(2): Anticorpos totais con ELISA competitivo (Enzygnost® - Siemens)

Sarampelo. O sarampelo é unha enfermidade infecciosa de gran transmisibilidade como demostran a súa taxa de ataque secundaria, que se sitúa entre o 75 e o 90%, e o seu número básico de reprodución que, na época anterior á vacinación, se estimaba entre 16 e 18 (Inglaterra e Gales, no período 1950-1968)³. Tamén nesta época, a idade media de enfermar eran os 4-5 anos, e ao cumprir os vinte anos estaba protexida máis do 90% da poboación.

En 1965 autorizouse a primeira vacina anti-sarampelo en España, pero o laboratorio fabricante tivo que retirala do mercado pola cantidade de efectos adversos que producía. En 1975 autorizouse unha nova vacina que o *Ministerio de Sanidad* introduciu no calendario de vacinacións para nenos de 9 meses. A cobertura durante os primeiros anos da vacinación foi moi baixa, e en 1978 non superaba o 4% e no 1981 era do 29%⁴. En 1981, substituíuse esta dose pola vacina tripla vírica (SRP) aos 15 meses de idade. A SRP tivo unha mellor aceptación por pais e pediatras e a cobertura subiu e acadou o 80% xa en 1987⁵.

En 1995 introduciuse no calendario unha segunda dose de SRP aos 11 anos que alcanzou aos nados a partir do ano 1984, e en 1999 Galicia decidiu adiantar esta segunda dose aos 3 anos, como estratexia para acadar os obxectivos do Programa de eliminación do sarampelo da Oficina para a Rexión Europea da OMS⁶. Ademais, debido a que este adiamento supuxo que se retirase a dose de SRP aos 11 anos de idade, entre outubro de 1999 e abril de 2000 desenvolveuse unha campaña de vacinación na que se lle ofreceu a segunda dose aos que entón tiñan entre 3 e 11 anos de idade. Ao rematar a campaña, a cobertura documentada con dúas doses de SRP nestes nenos era do 85%, mais estimouse⁷ que a cobertura real sería de preto do 94%. Para rematar, en xaneiro de 2014 a primeira dose de SPR adiantouse aos 12 meses⁸.

Deste xeito, os membros dos dous grupos de idade máis novos tiveron recomendadas dúas doses de SRP: os de 25 a 29 anos puideron recibilas aos 15 meses e aos 11 anos de idade mediante vacinación rutineira, e os de 18 a 24 anos puideron recibir a primeira aos 15 meses mediante vacinación rutineira e a segunda durante a campaña de vacinación de 2000. No que atinxe aos demais grupos de idade, probablemente non recibiron a vacina anti-sarampelo, e a protección observada neles débese á transmisión natural do virus na época anterior á vacinación.

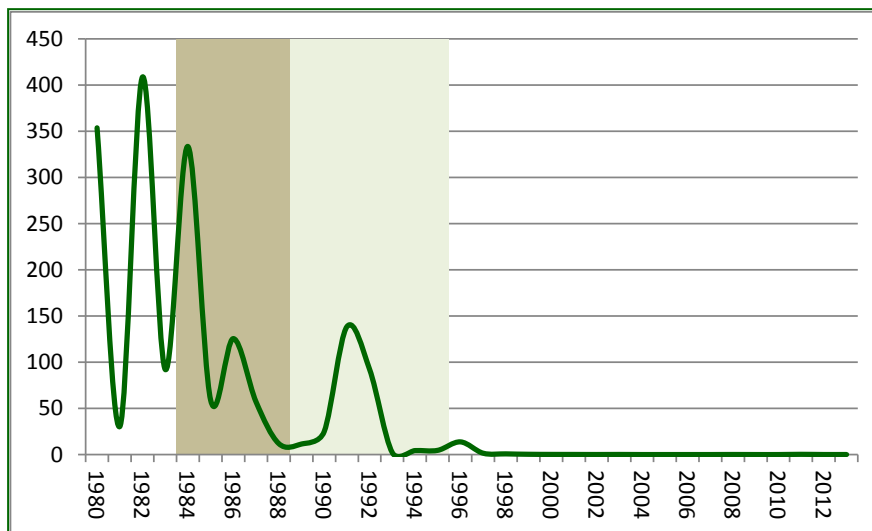
son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e tose ou rinite ou conxuntivite.

Neste senso compre salientar que os dous grupos máis novos tiveron moitas menos posibilidades de se expor ao sarampelo, debido á redución da incidencia que seguiu á introdución e posterior aumento da coberturas coa SRP. Na figura 1 mírase como, interrompidos xa os ciclos bianuais, despois do abrocho que segue á lúa de mel, que ocorreu en 1991, practicamente non houbo exposición ao sarampelo, cuxa transmisión endémica quedou interrompida en 2001⁹.

Figura 1.

Incidencia anual (c/10⁵h) de sarampelo en Galicia de 1980 a 2013, segundo os datos do SXNOE.

A figura ten marcados ademais os anos de nacemento dos dous grupos máis novos considerados na enquisa.



Para ilustrar esta diferenza nas posibilidades de exposición, pódese comparar a incidencia acumulada de sarampelo dende o ano seguinte ao do nacemento ata 2013 nos nados nos anos centrais de cada grupo de idade considerado na enquisa; en concreto, a dos nados en 1986 e en 1992 foi, respectivamente, o 20 e o 1% da que foi a dos nados en 1997. Polo tanto, a seroprotección observada nos dous grupos máis novos, especialmente no máis novo, ten a súa orixe na vacinación e non no contacto co virus, malia que fundamentalmente no grupo de 25 a 29 anos este contacto puidese operar como reforzo da inmunidade natural sen producir enfermidade e, polo tanto, traducirse en incidencia. (É dicir, a incidencia non reflicte necesariamente todas as posibilidades de exposición ao virus.)

Táboa 3. Seroprevalencia (%) de anticorpos (≥ 200 mUI/ml) fronte o sarampelo por idade e sexo. Galicia 2013.

Idade (en anos)	Todos		Homes		Mulleres	
	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
18-24	92'7	90'6 - 94'8	91'0	87'7 - 94'3	94'5	91'9 - 97'1
25-29	95'0	93'3 - 96'8	94'5	92'0 - 97'1	95'5	93'1 - 97'9
30-39	98'3	97'3 - 99'2	98'1	96'6 - 99'6	98'5	97'3 - 99'7
40-64	99'9	99'8 - 100'0	99'8	99'5 - 100'0	100'0	100'0 - 100'0
18-64	98'3	98'0 - 98'7	98'0	97'4 - 98'6	98'7	98'2 - 99'1

Seroprevalencia: Na táboa 3 amósanse as prevalencias de seroprotección (≥ 200 mUI/ml) fronte o sarampelo en Galicia por grupo de idade, que segue un patrón semellante ao observado nas dúas enquisas previas: non se observaron diferenzas estatisticamente significativas entre homes e mulleres en ningún grupo de idade, e mais en todos estes as prevalencias superan o 90% e van medrando coa idade (Figura 2), feito que se pode interpretar como que, con este punto de corte e tempo transcorrido dende a vacinación, a inmunidade de orixe vacinal compórtase dun xeito moi semellante á debida á infección.

son de declaración obrigatoria urgente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e: tose ou rinite ou conxuntivite.

Ora ben, hai importantes diferenzas cuantitativas entre os grupos de idade, e a media xeométrica da concentración de anticorpos medra exponencialmente coa idade ($R^2=0'98$). Do mesmo xeito, ao categorizar estas concentracións, como se fai na figura 3, obsérvase que as categorías de maior concentración están todas máis representadas a medida que medra a idade. Por exemplo, con 340 mUI/ml ou menos fica o 16% ($IC_{95\%}$: 13-19%) dos de 18 a 24 anos e menos do 1 % ($IC_{95\%}$: 0'1-1'1%) dos de 40 a 64; pola contra, o 95% ($IC_{95\%}$: 94-96) destes conta con 1.500 mUI/ml ou máis, mentres daqueles só o 47% ($IC_{95\%}$: 43-52%).

Figura 2.

Seroprevalencia (%) de anticorpos (≥ 200 mUI/ml) fronte o sarampelo nas tres enquisas de seroprevalencia, xunto cos $IC_{95\%}$ do valor da de 2013, por grupo de idade (en anos) no conxunto de Galicia

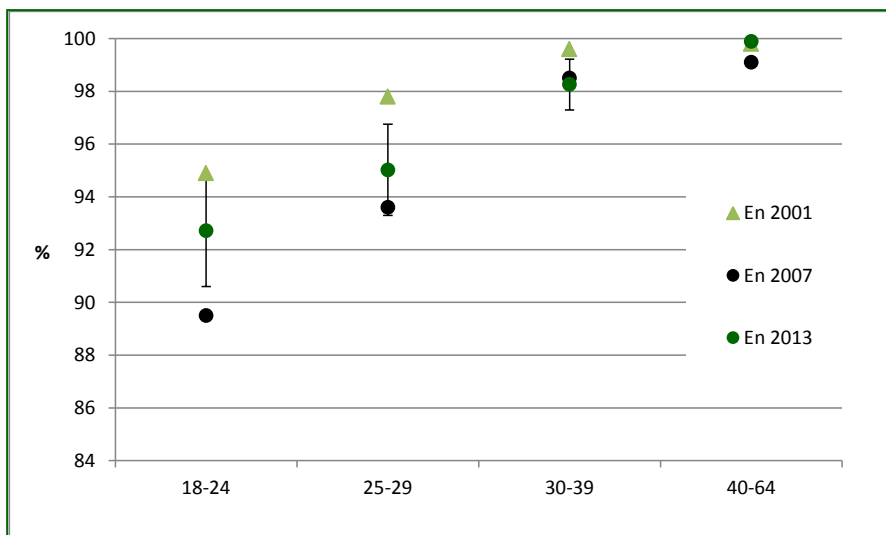
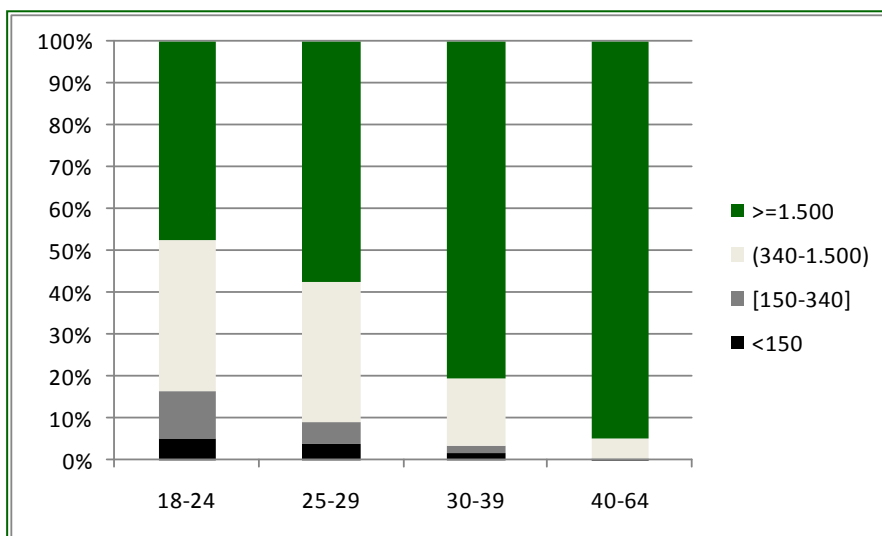


Figura 3.

Proporción (%) de persoas en catro categorías de concentracións (mUI/ml) de anticorpos fronte o sarampelo, por grupo de idade (en anos) no conxunto de Galicia durante 2013



Estes resultados poderían ser preocupantes para manter eliminada a transmisión autóctona do sarampelo se concentracións menores de anticorpos permiten a infección, e polo tanto a transmisión do virus, aínda que impidan a enfermidade. Pola súa relevancia, neste mesmo número do BEG publícase unha revisión das probas que hai encol desta hipótese feita en 2012 pola DXIXSP¹⁰. Polo demais, os resultados cuantitativos non son exactamente comparables entre enquisas, polo que esta análise non se fixo.

Perfil de susceptibilidade: A estratexia europea para eliminar a transmisión autóctona do virus do sarampelo fundaméntase en acadar e manter un determinado perfil de susceptibilidade na poboación, un perfil que en Galicia xa se acadara despois da campaña de vacinación de 1999/2000⁷. De feito, como se comentou antes, a transmisión autóctona do virus do sarampelo leva anos interrompida en Galicia, mais para que persista deste xeito é preciso manter o perfil de susceptibilidade, que para o rango de idade que abrangue este estudo (18 a 64 anos) quere dicir que non pode haber máis dun 5% de susceptibles, que, ademais, deben estar distribuídos homoxeneamente dentro do territorio considerado⁶.

son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e: tose ou rinite ou conxuntivite.

Como se desprende da táboa 3, para o conxunto de Galicia o criterio cúmprese, posto que a proporción de susceptibles nos de 18 a 64 anos é do 1'7% (IC_{95%}: 1'3-2'0%); e cúmprese tamén a esixencia xeográfica, posto que a provincia coa proporción de susceptibles máis elevada, Ourense, ten un 3'7% (IC_{95%}: 2'7-4'8%), e a provincia coa menor proporción, A Coruña, ten un 1'1% (IC_{95%}: 0'6-1'6%). Emprégase a provincia como unidade xeográfica porque é o nivel para o que se procurou representatividade, xa que procurar un nivel maior de detalle supón un tamaño de mostra difícil de asumir.

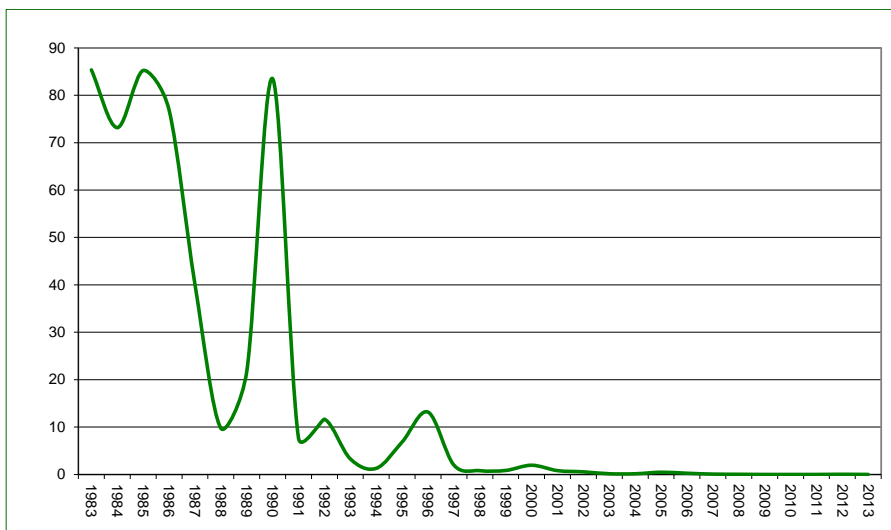
Ademais, cara a avaliar as posibilidades de que se manteña o perfil de susceptibilidade nos adultos para que sega interrompida a transmisión autóctona do virus do sarampelo, compre lembrar que á poboación aquí considerada haille que engadir os valores da susceptibilidade dos que teñen máis de 64 anos de idade, que de seguro son extremadamente baixos, debido ás oportunidades que tiveron de se expor ao virus, como demostran os datos das anteriores enquisas de seroprevalencia.

Rubéola. A rubéola é unha enfermidade exantemática causada polo virus da rubéola, e a súa importancia sanitaria ven determinada pola afectación do embrión durante os primeiros meses de xestación cando a padece a muller embarazada, que da lugar á síndrome da rubéola conxénita (SRC). Durante a época prevacinal, a circulación do virus da rubéola nunha poboación daba lugar a un patrón de incidencia de endemia constante e explosións epidémicas recorrentes cada 7 anos, periodicidade que indica unha transmisibilidade menor que a do sarampelo, como resume o número básico de reprodución que, na época anterior á vacinación, se estimaba en 6-7 (Inglaterra e Gales, no período 1960-1980)³. A meirande parte dos casos producíanse nos menores de 10 anos, pero ata un 25% nos maiores de 14.

Co obxectivo de previr SRC, en 1979 comezouse a vacinar fronte á rubéola ás nenas de 11 anos, polo que esta medida alcanzou ás mulleres nadas a partir de 1968. Como xa se dixo, en 1981, introduciuse a SRP aos 15 meses de idade, e en 1995 aprobouse un novo calendario que incluía unha segunda dose de SRP aos 11 anos, que alcanzou a nenos e nenas nados a partir de 1984. Esta segunda dose de SRP substituíu definitivamente á vacinación das nenas de 11 anos coa vacina monovalente fronte á rubéola. Como xa se comentou tamén, en 1999 adiantouse esta segunda dose de SRP aos 3 anos e desenvolveuse a campaña de 1999/2000 para ofrecerlle a segunda dose de SRP aos que entón tiñan entre 3 e 11 anos de idade; e, por fin, en xaneiro de 2014 adiantouse a primeira dose de SRP aos 12 meses.

Deste xeito, como no caso do sarampelo, os membros dos dous grupos de idade máis novos tiveron recomendadas dúas doses de SRP: os de 25 a 29 anos puideron recibilas aos 15 meses e aos 11 anos de idade mediante vacinación rutineira, e os de 18 a 24 anos puideron recibir a primeira aos 15 meses mediante vacinación rutineira e a segunda durante a campaña de vacinación de 2000. Pero ademais, as mulleres do grupo de idade de 30 a 39 anos puideron recibir a vacina monovalente fronte á rubéola cando tiñan 11 anos, o mesmo que unha pequena fracción das do grupo de 40 a 64 anos. Os varóns destes dous grupos de idade e a meirande parte das mulleres do máis vello probablemente non recibiron ningunha vacina fronte á rubéola, e a protección observada neles débese á transmisión natural do virus na época anterior á vacinación.

Figura 4.
Incidencia anual (c/10⁵h) de rubéola en Galicia de 1983 a 2013, segundo os datos do SXNOE.



son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e: tose ou rinite ou conxuntivite.

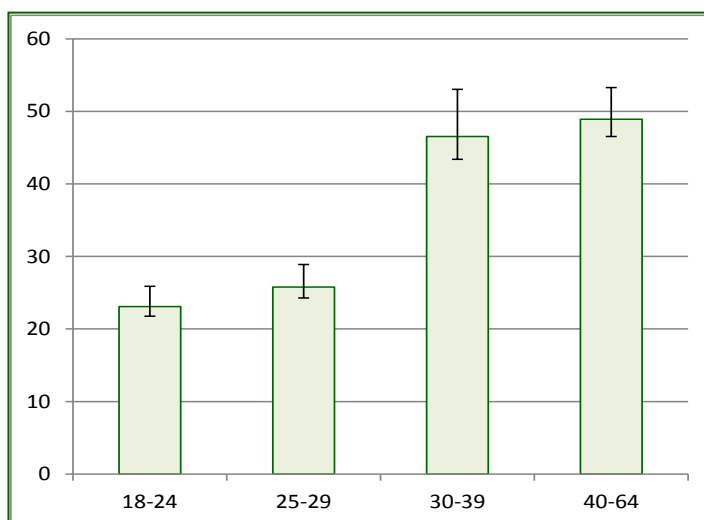
Todas estas iniciativas fixeron que a incidencia de rubéola diminuíse moi considerablemente na década de 1990, e que na actualidade a transmisión autóctona do virus estea eliminada¹¹ (Figura 4), polo que á exposición ao virus das persoas dos dous grupos de idade máis novos da enquisa foi escasa, e probablemente menor que ao virus do sarampelo, posto que a transmisibilidade da rubéola é sensiblemente menor ca daquel, e a efectividade da vacinación semellante, se non maior.

Seroprevalencia: Na táboa 4, que amosa a prevalencias de seroprotección (≥ 4 mUI/ml) fronte á rubéola en Galicia por grupo de idade, pódense observar prevalencias semellantes en todos os grupos de idade, co estimador puntual máis baixo nos de 30 a 39 anos, pola menor prevalencia observada nos varóns debida, probablemente, a que non tiveron acceso á vacina monovalente. Isto mesmo xa se observara nos varóns de 18 a 29 anos na enquisa de 2001, e nos de 25 a 29 na de 2007. No que atinxe ás mulleres, obsérvase que a prevalencia diminúe lixeiramente a medida que medra a idade dun xeito estatisticamente significativo (χ^2 de tendencia, $p=0'0273$), en contra do que ocorre co sarampelo, pola menor transmisibilidade da rubéola, que permite que pasados os anos quede unha maior fracción de susceptibles, e que poidan coincidir infección e mais embarazo. Compre salientalo, para os grupos de idade considerados e a súa experiencia vital, o alcance da vacinación (cobertura) superou o do virus. Polo demais, non hai diferenza entre provincias en ningún grupo de idade.

Idade (en anos)	Todos		Homes		Mulleres	
	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
18-24	99'3	98'6 - 100'0	99'4	98'5 - 100'0	99'2	98'1 - 100'0
25-29	96'9	95'3 - 98'4	95'6	93'1 - 98'2	98'1	96'3 - 99'8
30-39	95'3	93'5 - 97'1	93'3	90'4 - 96'3	97'4	95'4 - 99'5
40-64	97'2	96'1 - 98'3	97'3	95'7 - 98'8	97'2	95'7 - 98'7
18-64	96'9	96'1 - 97'7	96'3	95'1 - 97'5	97'5	96'5 - 98'6

Dende un punto de vista cuantitativo, como xa se observara na enquisa de 2007 nos de 18 a 24 anos, a media xeométrica da concentración de anticorpos é menor nos de 18 a 24 e nos de 25 a 29 anos (Figura 5); ou, mirado doutro xeito, con datos de 2013 os menores de 30 anos con máis de 130 mUI/ml non superan o 3%, mentes nos de 40 a 64 supoñen o 16% (IC_{95%}: 13-18%).

Figura 5.
Media xeométrica das concentracións (mUI/ml) de anticorpos fronte á rubéola, por grupo de idade (en anos) no conxunto de Galicia durante 2013



Isto débese a que neses grupos de idade a inmunidade provén case que exclusivamente da vacinación, que induce unha menor cantidade de anticorpos. Na enquisa de 2001 só as mulleres máis novas tiñan inmunidade de orixe vacinal, e todos máis posibilidades de ter contacto co virus, polo que o nivel de

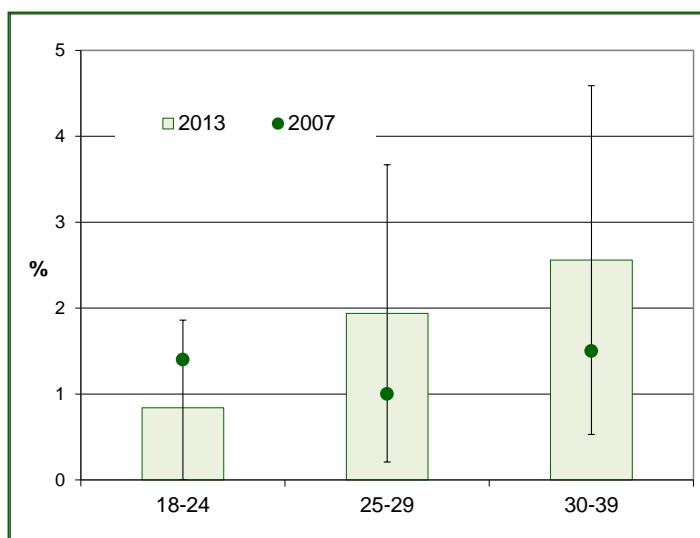
son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e: tose ou rinite ou conxuntivite.

anticorpos nos de 18 a 24 anos, aínda que menor, estaba moito máis próximo ao do resto de grupos de idade.

Perfil de susceptibilidade das mulleres en idade fértil: Como a proporción de nenos nados de mulleres entre 18 e 39 anos de idade representan o 92% dos nacementos que ocorreron en Galicia durante 2012¹², calculouse a proporción de mulleres susceptibles (< 4 mUI/ml) á rubéola de idades entre 18 e 39 anos, o 2'0% (IC_{95%}: 0'8-3'3%), unhas 7.248 (IC_{95%}: 2.913-11.582) en Galicia co padrón de 2013¹². Ademais, como se mira na figura 6, en ningún dos grupos de idade a proporción de susceptibles non chega ao 3% na súa estimación puntual, e os límites superiores dos seus IC_{95%} fican todos por baixo do 5%. Na figura mírase tamén como este perfil de seguridade é semellante ao de 2007, como tamén o é ao de 2011 (datos non mostrados).

Ora ben, se por mor da seguridade se eleva o punto de corte de menos de 4 a menos de 7 mUI/ml, a proporción de mulleres susceptibles entre os 18 e os 39 anos segue a ser baixa, dun 4'5% (IC_{95%}: 2'8-6'1%), que corresponden a 15.881 mulleres (IC_{95%}: 10.019-21.779), coa prevalencia máis elevada no grupo de 18 a 24 anos, cun 5'8% (IC_{95%}: 2'9-8'7%), que non é estatisticamente diferente da de ningún dos outros dous grupos.

Figura 6.
Prevalencia (%) co seu IC_{95%} en 2013 e prevalencia en 2007 de mulleres susceptibles (< 4 mUI/ml) á rubéola, por grupo de idade en Galicia



Perfil de inmunidade para a eliminación: A diferenza do que ocorre co virus do sarampelo, non hai proposto un perfil de protección asociado á eliminación da transmisión autóctona da rubéola. Non entanto, como xa se comentou nun BEG anterior¹⁰, estimouse que para eliminar a rubéola dos EEUU a inmunidade da poboación debe superar o 87'5%, e que este valor debería de ser válido para Galicia. Este limiar supéranos con marxe dabondo as cohortes de nados consideradas neste estudo, tanto para o conxunto de Galicia como para cada unha das provincias, e pódese presumir que tanto os que naceron antes, pola inmunidade debida ao contacto co virus e polos resultados das enquisas previas, como despois, polas elevadas coberturas vacinais¹³, tamén o superan.

Parotidite. É unha enfermidade vírica aguda caracterizada pola inflamación uni ou bilateral da glándula parótida. O normal é que curse de forma leve ou asintomática, pero pode ocasionar complicacións sobre todo na idade adulta. Antes da vacinación á idade media da infección eran os 6-7 anos, e o número neto de reprodución estimouse en 11-14 (Inglaterra e Gales, no período 1960-1980)³.

En 1981 incluíuse a vacina da parotidite no calendario, cunha dose de SRP aos 15 meses. Despois, como quedou dito, en 1995 introduciuse no calendario unha segunda dose de SRP aos 11 anos que alcanzou aos nados a partir do ano 1984; e, en 1999, adiantouse esta segunda dose aos 3 anos e se desenvolveu a campaña 1999/2000 na que se lle ofreceu a segunda dose aos que entón tiñan entre 3 e 11 anos de idade. Para rematar, en xaneiro de 2014 adiantouse a primeira dose aos 12 meses.

Polo tanto, de cara á protección fronte á parotidite, a poboación de Galicia ten a mesma experiencia que co sarampelo, feito que implica que, como xa se comentou, os membros dos dous grupos de idade máis novos

son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e: tose ou rinite ou conxuntivite.

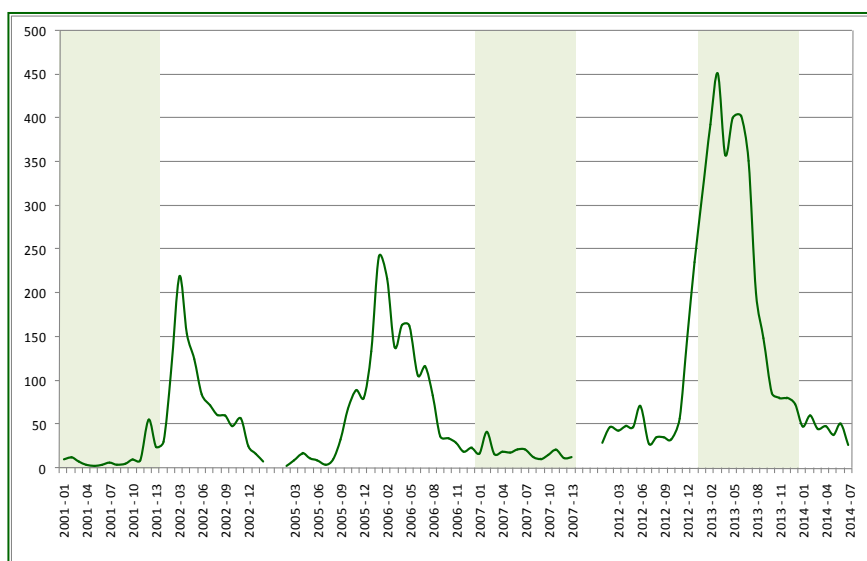
tiveron recomendadas dúas doses de SRP: os de 25 a 29 anos puideron recibilas aos 15 meses e aos 11 anos de idade mediante vacinación rutineira, e os de 18 a 24 anos puideron recibir a primeira aos 15 meses mediante vacinación rutineira e a segunda durante a campaña de vacinación de 2000.

Tamén se pode dicir o mesmo dos outros grupos de idade no senso de que probablemente non recibiron vacina fronte a parotidite e que a protección observada neles débese á transmisión natural do virus, mais non só na época anterior á vacinación, xa que o impacto da SRP na epidemioloxía da parotidite non é comparable co que tivo nas outras dúas enfermidades. O virus da parotidite nunca deixou de circular e, aínda que con moita menor intensidade, seguiu a producir abrochos, dos que os non vacinados puideron saír inmunizados ou coa súa inmunidade reforzada polo contacto co virus, o mesmo que lles puido ocorrer aos vacinados que perderon a inmunidade ou tiñan niveis baixos. A perda de efectividade da vacinación co paso do tempo é a razón principal do diferente impacto da SRP na parotidite¹⁴.

Figura 7.

Casos de parotidite en Galicia nos períodos nos que houbo abrocho de 2001 a 2013, por cuatrisesmana, segundo os datos do SXNOE. (Nota: Lémbrese que en 2012 cambiou o sistema de notificación¹⁵)

Ademais están marcadas as cuatrisesmanas nas que se realizou o traballo de campo de cada enquisa.



Dende o punto de vista dunha enquisa de seroprevalencia, a persistencia dos abrochos e a súa relación temporal variable co traballo de campo (Figura 7) dificulta notablemente a comparación dos resultados entre enquisas, e mesmo os da propia enquisa de coincidir como en 2013 abrocho e campo.

Ano de nacemento	Todos		Homes		Mulleres	
	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
1989 a 1995	85'1	82'1 - 88'1	84'3	80'1 - 88'6	85'8	81'6 - 90'0
1984 a 1988	84'9	81'9 - 87'9	82'3	77'8 - 86'8	87'4	83'5 - 91'3
1974 a 1983	86'1	83'2 - 89'1	84'4	80'1 - 88'8	87'9	84'0 - 91'9
1949 a 1973	90'8	88'8 - 92'8	88'3	85'2 - 91'4	93'2	90'8 - 95'6
18-64	88'5	87'1 - 89'9	86'4	84'2 - 88'5	90'7	88'9 - 92'4

Seroprevalencia: A táboa 5 amosa a prevalencias de seroprotección (>1/231) fronte á parotidite en Galicia por cohorte de nacemento, porque a incidencia nos últimos abrochos está máis asociada á cohorte que á idade. Sen dúbida, o primeiro que rechama ao mirar a táboa é que nos grupos máis novos, que teñen a mesma historia de vacinación que fronte a sarampelo e rubéola, a seroprotección é notablemente inferior, debido á perda de protección co paso do tempo, xa que a eficacia fronte á compoñente parotidite é

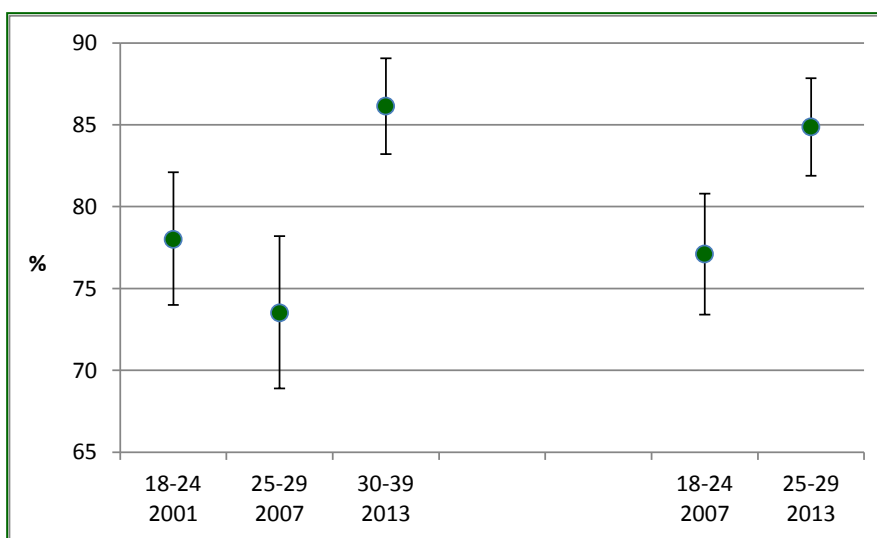
son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e: tose ou rinite ou conxuntivite.

semellante á das outras dúas enfermidades¹⁴. Unha perda de protección que, nunha fracción descoñecida da poboación, queda agachada polo encontro co virus nalgún dos últimos abrochos.

A pequena diferenza que se observa entre homes e mulleres carece de significado, e non se atopou ningunha diferenza entre provincias en ningún dos grupos de idade.

A dificultade que impoñen os abrochos cara a interpretar os datos de seroprevalencia en parotidite, queda ben ilustrada pola evolución da prevalencia de protección nas cohortes “comparables”. Na figura 8 pódese ver que a respecto de 2007, nas dúas cohortes comparables medrou lixeiramente a prevalencia, mentres en que entre 2001 e 2007 non se observou diferenza, polo menos non estatisticamente significativa. Estes datos son compatibles co que se observa na figura 8: entre a enquisa de 2001 e a de 2007 non se desenvolveu ningún abrocho, mentres que entre a de 2007 e a de 2013 ocorreu un e durante a de 2013 outro. Por outra banda, o aumento da prevalencia non é moi importante, feito que fai pensar nos atranco á transmisión que supón o nivel de inmunidade da poboación, que se traduce tamén en incidencias baixas, de comparalas coas prevacinais, e o alongamento do período entre abrochos.

Figura 8.
Prevalencia (%) co seu IC_{95%}
de seroprotección (< 1/231)
fronte á parotidite en distintos
grupos de idade nas diferentes
enquisas, para o conxunto de
Galicia



Varicela. A varicela é unha enfermidade causada polo virus varicela-zóster (VVZ). A súa transmisibilidade é elevada, cunha taxa de ataque secundario do 85-90% nos contactos domésticos e, antes da vacinación infantil xeneralizada, cun número básico de reprodución entre 10 e 12 (Inglaterra e Gales, no período 1944-1968)³, e unha idade media de adquisición da enfermidade entre os 6 e 8 anos, e a maioría dos rapaces chegaban protexidos á idade adulta¹⁶.

Ata 2005 a vacina fronte ao VZV non era de uso sistemático en España, e só estaba aprobado o uso en adultos e adolescentes sans (≥ 13 anos) seronegativos para o VZV ou en persoas con historia negativa de varicela, sempre baixo estrito control médico, como profilaxe postexposición ou en emerxencias médicas. Despois, en xaneiro de 2005 autorizouse a vacina para uso en menores de 13 anos, e o Programa Galego de Vacinación (PGV) engadiu ao calendario unha dose aos 12 anos (vacinación preadolescente) para os que non tiñan o antecedente de ter pasado a varicela, ou dúas doses para os de 13 ou máis anos de idade que tampouco teñan o dito antecedente. Mais, tamén en 2005, a Asociación Española de Pediatría recomendou a vacinación infantil cunha pauta de 1 dose aos 12-15 meses de idade, pauta que ampliou en 2008 cunha segunda dose aos 3-4 anos¹⁷. Esta “vacinación infantil” nunca se introduciu no calendario de vacinacións de Galicia, debido ao impacto negativo que a súa administración masiva na infancia podería ter na epidemioloxía do herpes zóster¹⁸. De todos xeitos, a vacina estivo dispoñible en farmacia ata setembro de 2013, cando a Axencia Española do Medicamento e Produtos Sanitarios tomou a decisión de non liberar lotes da vacina para a súa distribución en farmacia¹⁹.

Cos datos do Rexistro do PGV, en Galicia a cobertura da vacinación infantil coa primeira dose medrou do 14% nos nados en 2003 ata o 40% nos nados en 2011, e, por cuestión de idade, a cobertura con dúas

son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e: tose ou rinite ou conxuntivite.

doses acadou o cumio nos nados en 2009 cun 22%²⁰. Estes datos son coherentes cos da distribución da vacina en farmacia e cos da enquisas de cobertura vacinal dos nados en 2003 e 2007-2008¹³. No que atinxe á vacinación preadolescente, cos datos do PGV a proporción de rapaces que recibiu unha dose foi medrando a modo dende o 7% dos nados en 1993 e o 11% dos nados en 1995 ata o 16% dos nados en 2001. Estes datos son coherentes cos da enquisa de cobertura vacinal dos nados en 1995¹³. A cobertura con dúas doses tamén medrou, do 2% nos nados en 1993 ao 10% dos nados en 2001.

A vacinación infantil semella que é a razón principal da redución dos ingresos por varicela observada en Galicia no período 2008-2011, ao comparalos cos do período 1999-2004¹⁷. O impacto sobre a incidencia da varicela é máis difícil de avaliar polo cambio no sistema de notificación do SXNOE introducido en xaneiro de 2012¹⁵, que se acompañou dun aumento da notificación de diferentes enfermidades²¹⁻²². De todos xeitos, antes dese cambio había inicios claros de redución da incidencia de varicela despois de que principiase a vacinación infantil¹⁷.

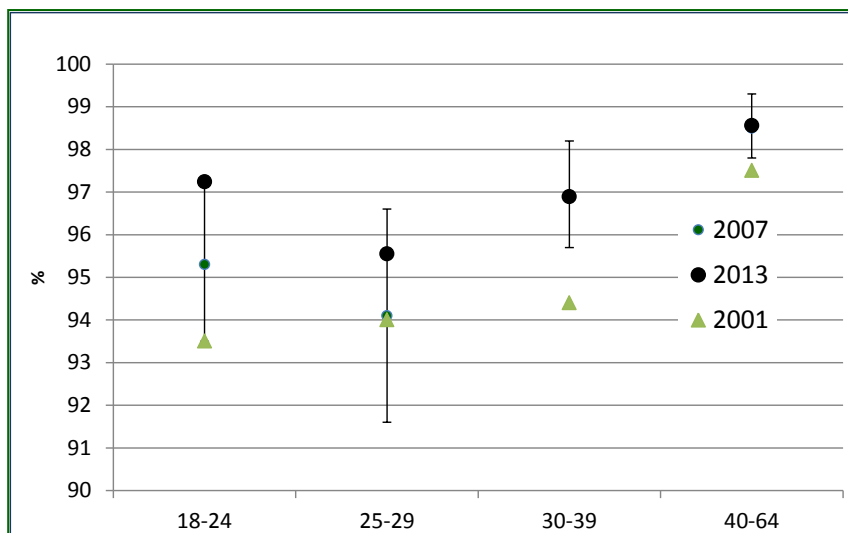
Non houbo tempo aínda para valorar o impacto da supresión da vacinación infantil, e non o houbo tampouco para valorar o da da vacinación preadolescente, porque mesmo aos primeiros que a tiveron recomendada lles quedan anos ata acadar as idades de maior risco. Neste senso, dos que participaron na enquisa de seroprevalencia só os nados de 1993 a 1995, que tiñan entre 18 e 20 anos en 2013, tiveron recomendada a vacinación preadolescente.

Seroprevalencia: A táboa 6 amosa as prevalencias de seroprotección (≥ 50 UI/mL) fronte á varicela en Galicia, e nela mírase que é elevada por igual en todos os grupos de idade. Non se observaron diferenzas entre sexos nin entre provincias en ningún dos grupos de idade.

Idade (en anos)	Todos		Homes		Mulleres	
	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
18-24	97'2	95'8 - 98'7	98'7	97'4 - 100'0	95'7	93'2 - 98'3
25-29	95'6	93'8 - 97'3	94'7	91'9 - 97'4	96'4	94'2 - 98'6
30-39	96'9	95'3 - 98'5	96'9	94'7 - 99'0	96'9	94'6 - 99'2
40-64	98'6	97'8 - 99'3	97'9	96'6 - 99'2	99'2	98'4 - 100'0
18-64	97'7	97'1 - 98'4	97'4	96'5 - 98'4	98'0	97'3 - 98'8

A semellanza do nivel de protección nos grupos de idade mantense na análise cuantitativa, xa que a media xeométrica da concentración de anticorpos é practicamente igual en todos eles (datos non mostrados).

Figura 9.
Seroprevalencia (%) de anticorpos (≥ 50 mUI/ml) fronte a varicela nas tres enquisas de seroprevalencia, xunto cos IC_{95%} do valor da de 2007, por grupo de idade (en anos) no conxunto de Galicia



son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e: tose ou rinite ou conxuntivite.

Unha das preocupacións asociadas á vacinación infantil é que, de se acadar só coberturas baixas e medias, medrase a proporción de adultos susceptibles por diminuír as súas posibilidades de entrar en contacto co VVZ na infancia e na adolescencia, mais en Galicia – polo duración da vacinación infantil e a cobertura acadada– este efecto non se debería producir, máxime cando dende o seu inicio dispúñase da vacinación preadolescente.

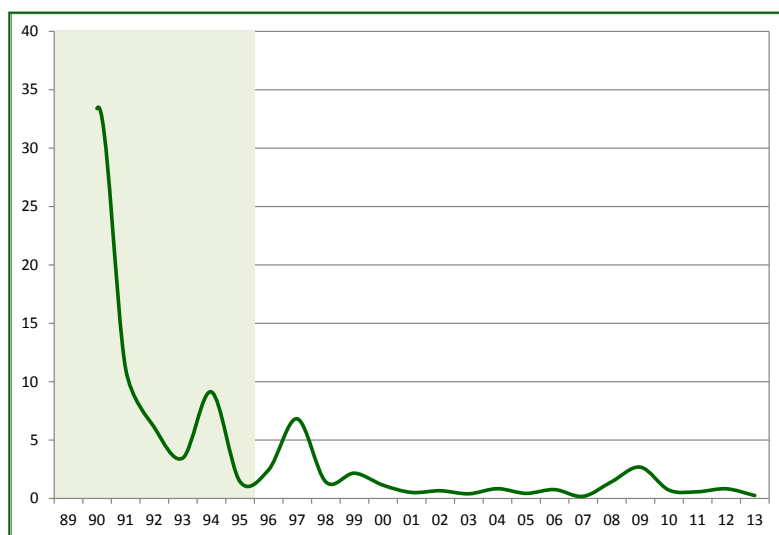
Sexa como fose, na figura 9 pódese mirar que en todos os grupos de idade a prevalencia de seroprotexidos é semellante nas tres enquisas realizadas. (Ningunha das diferenzas que se observan entre estimación puntuais é estatisticamente significativa.) Ademais, a semellanza mantense ao elevar o punto de corte de 50 a 100 mUI/ml (datos non mostrados).

Hepatite A. A hepatite A é unha enfermidade infecciosa aguda producida polo virus da hepatite A (VHA), que é moito máis grave cando se padece de adulto que na infancia, na que adoita ser autolimitada. Hai descritas porcentaxes de transmisión no seo da familia de ata un 45% en nenos e un 20% en adultos.

Dende os anos oitenta, dispónse de vacina fronte á hepatite A, pero as indicacións de uso limítanse a grupos de alto risco, como viaxeiros a zonas endémicas ou pacientes con hepatopatía crónica.

Figura 10.
Incidencia anual (c/10⁵h) de hepatite A en Galicia de 1990 a 2013, segundo os datos do SXNOE.

A figura ten marcados os anos de nacemento do grupo de idade máis novo da enquisa.



Non entanto, debido ás melloras do saneamento e da hixiene xeral a incidencia de Hepatite A en Galicia non deixou de diminuír dende que en 1991 comezou a súa vixilancia específica, e xa durante o século actual mantívose por baixo de 1 c/10⁵h ao ano, agás nos anos 2008 e 2009 por un abrocho asociado a transmisión sexual²³. Esta evolución pódese mirar na figura 10, que tamén amosa como os do grupo de idade máis novo dos considerados na enquisa aínda puideron estar expostos ao virus cando eran nenos.

Táboa 7. Prevalencia (%) de susceptibles (< 20 UI/ml) fronte á hepatite A por idade e sexo. Galicia 2013.

Idade (en anos)	Todos		Homes		Mulleres	
	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
18-24	90'7	88'2 - 93'2	90'3	86'7 - 94'0	91'1	87'6 - 94'6
25-29	84'9	81'9 - 87'9	82'2	77'6 - 86'8	87'6	83'8 - 91'5
30-39	67'1	63'0 - 71'1	64'0	58'2 - 69'8	70'3	64'7 - 75'9
40-64	30'5	27'4 - 33'6	32'3	27'8 - 36'7	28'7	24'5 - 33'0
18-64	50'5	48'5 - 52'6	50'8	47'7 - 53'9	50'3	47'2 - 53'3

son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e: tose ou rinite ou conxuntivite.

Seroprevalencia: A táboa 7 amosa as prevalencias de susceptibles (< 20 UI/mL) fronte á hepatite A en Galicia, e nela mírase como a desprotección vai minguando co aumento da idade, dende o 91% nos de 18 a 24 anos ata o 30% nos de 40 a 64. Non se observaron diferenzas por sexo en ningún grupo de idade, mais si entre provincias, como xa se observara en enquisas anteriores (Figura 11). Estas diferenzas débense, fundamentalmente, ás que se observan nos de 40 a 64 anos e, en menor medida, nos de 30 a 39.

Na figura mírase tamén que en todas as provincias o nivel de desprotección medrou menos de 2007 a 2013 que de 2001 a 2007. No conxunto de Galicia pasou, nos de 18 a 64 anos de idade, do 31% (IC_{95%}: 30-33%) en 2001, ao 43% (IC_{95%}: 41-45%) en 2007, e ao 51% (IC_{95%}: 48-53%) en 2013.

Por grupos de idade (Figura 12), entre 2001 e 2007 observáronse importantes aumentos na prevalencia de susceptibles en todos os de menos de 40 anos, mentres que entre 2007 e 2013, non se observou aumento nos menores de 30 anos, un lixeiro aumento nos de 30 a 39 e un máis importante nos de 40 a 64, asociado ao desprazamento dos grupos de idade entre enquisas.

Figura 11.

Prevalencia (%) de susceptibles (< 20 UI/mL) á hepatite A, cos seus IC_{95%}, nas tres enquisas nos de 18 a 64 anos de idade, por provincias.

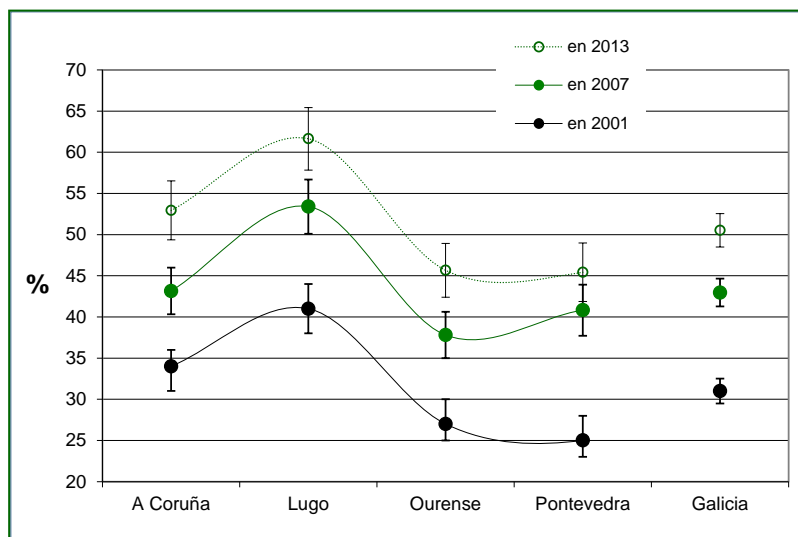
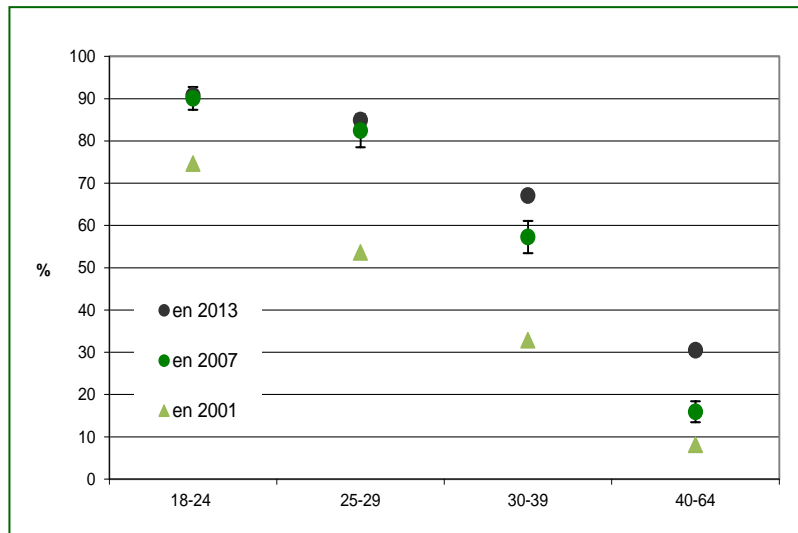


Figura 12.

Prevalencia (%) de susceptibles (< 20 UI/mL) á hepatite A, nas tres enquisas de seroprevalencia, cos IC_{95%}, da de 2007, por grupos de idade para o conxunto de Galicia.



Estes datos suxiren unha –por outra banda esperable– redución no ritmo da perda de protección nas cohortes de nados máis recentes das consideradas nestas enquisas. De feito, unha análise preliminar dos datos das tres enquisas indica que, de empregar como referencia temporal o ano de nacemento, o ritmo ao que medrou a desprotección aumentou a modo ata acadar o cumio nos nados a finais da década de 1960 e principios da de 1970, para logo diminuír, malia que sempre se mantivo en valores positivos (ie, a desprotección dunha cohorte é maior que a da do ano anterior).

son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e: tose ou rinite ou conxuntivite.

Para rematar, compre salientar que en prevalencias extremas, como as de desprotección nos grupos de idade máis novos, ou características da proba empregada para estudar a protección, a súa sensibilidade e mais especificidade, poden repercutir sensiblemente na prevalencia estimada. En concreto, ao corrixir a prevalencia de susceptibles fronte a hepatite A da táboa 7 cos valores da proba da táboa 2, obtense, para os de 18 a 24 anos, unha prevalencia de susceptibles 2'9 puntos porcentuais máis elevada (é dicir, do 94%, IC_{95%}: 91-97%), e para os de 25 a 29 anos, outra 2'8 puntos superior (88%, IC_{95%}: 85-91%).

Conclusións

Sarampelo: Estanse a cumprir os obxectivos do Plan de Eliminación do Sarampelo da Rexión Europea da OMS, mais compre vixiar o comportamento cuantitativo da inmunidade nos que a teñen de orixe vacinal.

Rubéola: A protección atopada na poboación adulta galega é dun nivel axeitado para manter a eliminación da transmisión autóctona do virus da rubéola. En concreto, estímase que só o 2'0% (IC_{95%}: 0'8-3'3%) das mulleres en idade fértil son susceptibles.

Parotidite: Percíbese o impacto da perda co paso do tempo da inmunidade de orixe vacinal nos grupos máis novos, e tamén a interferencia dos abrochos periódicos de parotidite na interpretación dos resultados das enquisas.

Varicela: A poboación adulta de Galicia está, case que na súa totalidade, protexida fronte á infección co VVZ. Como era de esperar, non se observou impacto ningún da vacinación infantil na inmunidade da poboación adulta.

Hepatite A: A mocidade galega está case que totalmente desprotexida fronte ao VHA, unha desprotección que acada o 50% nos de 18 a 64 anos de idade.

son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e: tose ou rinite ou conxuntivite.

Bibliografía

- ¹ DXIXSP. Enquisa galega de seroprevalencia 2001. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia* 2003; vol. XV, nº6.
- ² DXIXSP. Enquisa galega de seroprevalencia 2007. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia* 2009; vol. XXI, nº5.
- ³ Anderson RM, May RM. Infectious diseases of humans. Dynamics and control. Oxford University Press, 1992.
- ⁴ Pachón del Amo, I. Rubéola congenita ¿donde estamos? En: Campins M, Moraga F ed. Vacunas. Barcelona: Prous Science; 2002. p3-14.
- ⁵ De la Torre J. Cobertura vacunal en España. *Rev Esp Salud pública* 1999; 73: 617-8.
- ⁶ DXIXSPP. Programa galego de eliminación do sarampelo. *Documentos Técnicos de Saúde Pública Serie A. Nº 14* 1999; 73:629-33. [\[enlace\]](#)
- ⁷ DXIXSP. A eliminación do sarampelo en Galicia: 1999-2001. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia* 2002; vol. XIV, nº6.
- ⁸ DXIXSP. Cambios no calendario vacinal infantil. *Venres Epidemiolóxico* 2013; vol. 2, nº18.
- ⁹ DXIXSP. A eliminación do sarampelo en Galicia: informe 2011. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia* 2011; vol. XXIII, nº6.
- ⁹ DXIXSP. A eliminación do sarampelo en Galicia: informe 2011. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia* 2011; vol. XXIII, nº6.
- ¹⁰ DXIXSP. Posibles ameazas para a erradicación do sarampelo. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia* 2014; vol. XVI, nº4.
- ¹¹ DXIXSP. Situación da rubéola e da síndrome de rubéola conxénita en Galicia. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia* 2007; vol. XIX, nº5.
- ¹² Instituto Galego de Estatística (<http://www.ige.eu>).
- ¹³ Vid. o epígrafe "Cobertura vacinal" na páxina web da DXIXSP ([enlace](#)).
- ¹⁴ DXIXSP. A parotidite en Galicia nos anos 2005 e 2006. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia* 2007; vol. XIX, nº6.
- ¹⁵ DXIXSP. Modificación do sistema básico da rede galega de vixilancia en saúde pública. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia* 2014; vol. XXVI, nº1.
- ¹⁶ Vidal J et al. Prevalencia de la inmunidad frente a la rubéola en Cataluña. *Vacunas* 2001; 2(3):86-90.
- ¹⁷ DXIXSP. Ingresos hospitalarios por varicela en Galicia: 2008/2011. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia* 2012; vol. XXIV, nº4.
- ¹⁸ DXIXSP. A vacinación dos nenos sans fronte a varicela. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia* 2005; vol. XVII, nº4.
- ¹⁹ DXIXSP. A retirada da vacina da varicela das farmacias. *Venres Epidemiolóxico* 2013; vol. 2, nº19.
- ²⁰ DXIXSP. A varicela en Galicia no que vai de 2014. *Venres Epidemiolóxico* 2014; vol. 3, nº18.
- ²¹ DXIXSP. A sífilis e a gonococia nos primeiros seis meses da reforma das EDO. *Venres Epidemiolóxico* 2012; vol. 1, nº16.
- ²² DXIXSP. A parotidite nos primeiros seis meses da reforma das EDO. *Venres Epidemiolóxico* 2012; vol. 1, nº17.
- ²³ DXIXSP. Abrocho de hepatite A en Galicia durante 2008-2009. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia* 2011; vol. XXIII, nº2.

son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e: tose ou rinite ou conxuntivite.

POSIBLES AMEAZAS PARA A ERRADICACIÓN DO SARAMPELO

Igual que agora ocorre coa polio e antes ocorreu coa varíola, se algún problema hai para eliminar e, despois, erradicar o sarampelo sería de carácter político ou económico, e non científico ou técnico, posto que dende este punto de vista a erradicación é factible [BEG 1999; vo. XI, nº 3]. Non entanto, hai unha serie de traballos que sementan a dúbida sobre a solidez desta última afirmación. Deseguido faise unha pequena revisión destes traballos coa intención de amosar os seus puntos de vista e datos nos que se apoian, sen confrontalos explicitamente con datos e puntos de vista contrarios.

Ademais, para favorecer a lectura, cando se citan os traballos revisados cítase só o primeiro autor. Dúas revisións recentes sobre a factibilidade biolóxica da erradicación pódense consultar en:

- Moss WJ, Strebel P. J Infect Dis 2011;204:S47-53.
- Bellini WJ, Rota PA. Virus Res 2011; 162: 72-9.

A erradicación do sarampelo susténtase en premisas que algúns traballos fan pensar que non son certas ou, polo menos, que non están tan fundadas como sería de desexar; en concreto, que a inmunidade inducida polo contacto co virus silvestre dura toda a vida, e que a inmunidade inducida pola vacina tamén. Segundo Chen¹, a primeira asunción quedaría ben fundada: i) polo clásico abrocho das illas Faroe, no que os únicos residentes que eludiron o sarampelo foron os que xa o padeceran 65 anos antes; e ii) porque son raros os informes dun segundo episodio de sarampelo despois de que xa se padecese con anterioridade. E a segunda asunción: i) por dous estudos serolóxicos prospectivos, Bin² e Krugman³, que aínda que mostran que a inmunidade inducida pola vacina diminúe co paso do tempo, tamén mostran (con inhibición de hemaglutinación, IH) que a revacunación de nenos con títulos de anticorpos indetectables induce unha resposta inmune secundaria (RIS); e, ii) porque a investigación de abrochos realizada nos EEUU indica que as taxas de ataque non aumentan co tempo transcorrido dende a vacinación.

A estes argumentos, Rota⁴, engade un máis, que serve para fundar as dúas asuncións: a ausencia nos EEUU, entre 1993 e 1996, da cepa endémica do virus do sarampelo que circulara de 1989 a 1992, demostra que a transmisión silente do virus non se produciu durante un longo período de tempo, xa que de seguir a se transmitir por medio de casos de sarampelo sen as manifestacións clínicas clásicas da enfermidade, a cepa endémica remataría por infectar a algún susceptible que padecería un sarampelo clásico que sería detectado e, con el, a propia cepa endémica.

De todos xeitos, Lee⁵ afirma que non está claro que a inmunidade que induce unha dose de vacina dure toda a vida, xa que son numerosos os estudos que mostran que:

- Os vacinados teñen unha menor cantidade de anticorpos que os que tiveron contacto co virus^{7-14, 16}.
- Os anticorpos inducidos pola vacinación decaen antes que os inducidos polo virus silvestre^{2-3,6,8,10-11,17-20}.

Ademais, Lee⁵ afirma que hai probas de que é frecuente a infección asintomática dos vacinados durante os abrochos^{6,8-9,18,45}; ou, dito ao xeito de Damien⁷, as persoas protexidas poden desenvolver unha RIS asintomática, feito que se observou en poboacións vacinadas²⁴⁻²⁶. Segundo Bennett²⁷, o clásico estudo de Klugman²⁸ puxo de manifesto o sarampelo subclínico en vacinados. Trátase dun estudo lonxitudinal encol do comportamento da IgG no primeiro ano de vida, e 6 de 107 nenos cadruplicaron os títulos de anticorpos despois dunha exposición “coñecida ou descoñecida” ao virus do sarampelo, e unha infección modificada ou asintomática acompañou á seroconversión. Ademais, outro informe²⁹ refire anticorpos detectables (IH) no 32% dos 313 non vacinados maiores de 1 ano sen historia de sarampelo.

Estes dous traballos²⁸⁻²⁹ suxiren que o decaer dos anticorpos maternos deixa atrás o nivel de infección sen rebasar o de enfermidade clásica, e remite á teoría dos niveis de susceptibilidade que se comenta ao final.

son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e: tose ou rinite ou conxuntivite.

Di tamén Lee⁵ que na era da vacinación masiva non son raros os fallos vacinais secundarios (FVS), cun cadro clínico leve ou atípico^{22,26,29,31-34}; mais Mossong³⁵ matizou o alcance destes achados subliñando o feito de que non se observasen abrochos a gran escala entre vacinados nos países con coberturas vacinais elevadas dende hai tempo, como EEUU ou Finlandia. Para eles isto indica que:

- 1) o potencial de transmisión entre vacinados é baixo; ou,
- 2) a inmunidade inducida pola vacina é de longa duración [máis de 25 anos]; ou,
- 3) as coberturas vacinais elevadas acadáronse só despois de 1980, ou
- 4) a segunda dose de vacina implementada na meirande parte dos países desenvolvidos atrasou a re-emerxencia; ou
- 5) unha combinación destes factores.

Sexa como fose, segundo Edmonson⁴⁴ xa se viran casos leves ou atípicos de sarampelo en abrochos que non se atribuíron a FVS porque non se determinou a IgM, e fan referencia a dous traballos^{22,36} que informan da reinfección sintomática dun total de 10 nenos axeitadamente vacinados, con seroconversión documentada moitos anos antes da exposición ao virus silvestre. Pola súa banda, Aaby²³ e Edmonson³¹ informan de que persoas con IgG positiva poden presentar un sarampelo leve despois de se expor de novo ao virus silvestre, feito que indicaría que o título de anticorpos en vacinados está suxeito a un decaer substancial, que pode non só resultar nun sarampelo atípico, se non tamén na susceptibilidade a unha infección leve ou subclínica.

Pola súa banda, en Paunio³⁷ observaron unha elevada ocorrencia de FVS en vacinados unha ou máis décadas antes ou a unha idade temperá, especialmente nos revacinados. Segundo os autores, estes achados aumentan aínda máis a preocupación encol do decaer da inmunidade inducida pola vacinación administrada despois dos 15 meses de idade. Os achados de Atrasheuskaya³⁸ están tamén na liña de que nunha poboación moi vacinada non son raros os FVS, como tamén o están os achados de Atrashluskaya³⁹, Pannuti⁴⁰ e Paunio⁴¹. Para rematar, en Helfand⁴⁵ atoparon 10 casos de sarampelo atípico en vacinados ou en persoas con antecedentes de sarampelo.

Segundo Paunio³⁷, os que son vacinados de moi nenos teñen unha especial propensión a desenvolver niveis sub-neutralizantes de inmunidade humoral cando contraen o sarampelo, e que se mostrou que ocorren infeccións subclínicas en nenos que foron vacinados de moi cativos¹⁶. Isto dálle relevancia ao papel do reforzo natural polo contacto co virus silvestre no mantemento de inmunidade.

E sosteñen tamén, aludindo ao estudo de Pedersen²⁴, que as infeccións subclínicas poden manter epidemias. Neste estudo²⁴, realizado nun distrito illado de Groenlandia, no que o 92% da poboación fora vacinada como parte dun estudo, notouse un aumento na titulación de anticorpos en 2/3 da poboación, sen signos clínicos de sarampelo clásico na rexión, entre 2 e 4 anos despois da vacinación, feito que suxire unha reintrodución silente do virus, e que interpretan como indicador de que o virus pode sobrevivir e circular en individuos completamente protexidos pola vacinación. É dicir, nunha poboación totalmente vacinada a RIS asintomática tería sido do 65%.

Para Paunio⁴¹ semella que é moi posible que unha única dose de vacina non dea lugar, necesariamente, a inmunidade que dure toda a vida sen o reforzo da infección natural. No estudo de Damien⁷, a susceptibilidade a RIS non diminuía cunha segunda dose de vacina; e, segundo Paunio⁴², nunha comunidade rural illada que experimentou un abrocho escolar explosivo, mesmo os revacinados tiñan un risco elevado de enfermarse, todos presentaron anticorpos de baixa avidéz [LA] e eran transmisores, feito que, segundo eles, indica que a inmunidade humoral pode estar ausente mesmo en re-vacinados.

Polo demais, en Atrasheuskaya³⁸ atoparon que para ser FVS non había diferenza entre os que recibiran unha ou dúas doses de vacina; e lembran que Dhiman⁴³ informa de que o 1'2% dos 346 nenos que recibiran dúas doses de vacina carecían de calquera proba de reposta inmune, e que entre os que tiñan resposta inmune, o 7'4% só tiñan inmunidade humoral, polo que conclúen que estes individuos poden estar en risco dun decaer de anticorpos co paso do tempo.

son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e: tose ou rinite ou conxuntivite.

Ao fío deste comportamento pódese traer o que din en Edmonson⁴⁴: calquera comparación entre IgM negativa, como FVS, e tempo transcorrido dende a vacinación non sería aparente en certos estudos – dependendo do tempo transcorrido dende a vacinación– se a perda de protección ocorre axiña despois da vacinación nun pequeno subconxunto dos vacinados. E o que din en Mossong³⁵: o efecto da segunda dose de vacina depende de como se reaccione á revacunación: se só reforza os títulos de anticorpos, pódese asumir que unha segunda dose aos 6-12 anos de idade atrasa o decaer entre 5 e 10 anos, aproximadamente; e se, como suxiren algúns estudos, o reforzo prodúcese só cando os títulos son baixos, o efecto será atrasar o decaer 5-10 anos en só unha pequena fracción de vacinados.

Para rematar, en Heffernan⁴⁵ postulan que a inmunidade que dura toda a vida observada en moitas enfermidades podería ser o resultado do decaer inmune e do reforzo inmune debido á continua exposición á infección; unha implicación disto, en verbas de Mossong³⁵, é que a inmunidade vacinal vólvese máis robusta en contacto co virus. Para Paunio³⁷, ata hai moi pouco non había probas convincentes do decaer en ausencia do reforzo natural¹⁷.

Polo demais, segundo Edmonson⁴⁴ ningún estudo demostrou que os FVS sexan transmisores. No seu estudo, realizado no condado de Dade, entre as familias estudadas ningún caso índice do domicilio era IgM negativo. Ora ben, segundo Damien⁷, varias observacións (Pedersen²⁴) suxiren que, en ausencia de seronegativos, o virus puido circular entre seropositivos, e pensan que o virus non foi illado en individuos con RIS asintomática posiblemente porque está pobremente definida: a confirmación directa de RIS asintomática é complicada, xa que é preciso documentar contacto co virus e tomar mostras pre e post exposición ou estudando a avidez. En de Oliveira⁴⁶ detectaron a presenza do virus do sarampelo con PCR nun doente vacinado, e suxiren que a PCR pode ser útil no diagnóstico do sarampelo, particularmente na investigación de cadeas de transmisión con casos clínicos e subclínicos.

Neste eido de cousas, Damien⁷ resume: A RIS pódese acompañar de síntomas, dende leves e inespecíficos ata os clásicos do sarampelo^{23,31}, ou ser asintomática²⁴. A RIS sintomática vese principalmente no FVS, e só moi rara vez en convalecentes de sarampelo. A meirande parte das estimacións das frecuencias de FVS varían^{25-26,31,33} entre 0% e 5%. Para Helfand⁴⁵, en poboacións con elevados niveis de inmunidade –vacinal ou natural– a infección con formas non clásicas de sarampelo pode acadar –como no seu estudo– polo menos o 20% das persoas previamente inmunes despois do contacto cun caso con sarampelo clásico; e, para Paunio³⁷, os FVS deben ser máis frecuentes do que suxiren os estudos feitos con IgM, como os de Edmonson³¹ e Ozane²⁶. Isto dino polos seus resultados, obtidos medindo a avidez da IgG.

Esta mesma razón é a que leva a Paunio³⁷ a dicir que os seus resultados rexeitan os achados da metaanálise que sobre FVS realizou Anders³³. Nesta liña, din que non sorprende o 50% de FVS atopado por Erdman⁵¹, que os identificou empregando unha elaborada ratio IgM/IgG. Ademais, segundo Cherry³⁰ a introdución de mellores probas de IgM, como a de captura EIA, poden dar como IgM positivos aos FVS. No seu estudo, o 19% dos casos confirmados con IgM positiva exhiben RIS, polo que a IgM non se pode empregar como indicador fiable de resposta inmune primaria (RIP).

Por outra banda, Christenson⁶ din que o diagnóstico microbiolóxico estándar, que descansa na IgM e na seroconversión, podería ter problemas porque estudos como os de Tischer⁴⁷, Atrashluskaya³⁹ e Pannuti⁴⁰ demostraron que con eses criterios poden non se detectar casos de enfermidade en vacinados, xa que a meirande parte dos vacinados con RIS no seu estudo eran IgM negativos e ningún cuadruplicou títulos de IgG. Diagnosticáronos con PCR.

A transmisión: Segundo Helfand⁸, as persoas con formas non clásicas de sarampelo só son epidemioloxicamente importantes se transmiten o virus. Varios estudos describen situacións nas que esta transmisión podería ter ocorrido (Edmonson³¹, Reyes³⁶, Pedersen²⁴); mais a transmisión non quedou probada. (Edmonson³¹ describe un abrocho ocorrido en Winsconsin no que o caso índice, que recibira 2 doses de vacina, non cumpría a definición de caso pola temperatura; Reyes³⁶ describe o caso dunha persoa, previamente inmune, cun cadro clínico leve na que o virus se illou das células mononucleares do sangue periférico, feito que suxire infección sintomática e, polo tanto, potencial transmisibilidade.)

son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e: tose ou rinite ou conxuntivite.

En todo caso, continúan, aínda que haxa transmisión a partir das formas non clásicas, probablemente será pouco eficiente e, polo tanto, incapaz de manter a transmisión endémica (Aaby²³, Rota⁴). Aaby²³ terían demostrado que os vacinados que despois desenvolven sarampelo clásico teñen unha transmisibilidade menor que os non vacinados con sarampelo clásico, pode ser que debido a que os vacinados teñan inmunidade dabondo para acurtar o período de transmisión.

Pola contra, para Bennett²⁷, a replicación do virus presumiblemente acompaña á seroconversión asintomática, polo que é posible que os casos con formas non clásicas de sarampelo transmitan o virus, participando deste xeito en cadeas de transmisión ocultas.

Para Lee⁵ non está claro se a infección asintomática pode resultar en transmisión, xa que, teoricamente, será moi pouco o virus eliminado polo tracto respiratorio na infección asintomática. Ademais, e mesmo se unha cantidade de virus se eliminase na infección asintomática, o feito de que a tose non estea presente para espallar o virus reducirá a posibilidade de transmisión. Non hai probas directas da transmisión asintomática pero tamén é razoable asumir que unha enfermidade leve tera unha transmisibilidade relativamente menor que a enfermidade típica. Ora ben, o modelado matemático amosou que se os vacinados con niveis baixos de anticorpos teñen unha capacidade moderada de transmitir a infección, sería dabondo para que o sarampelo persista en poboacións con coberturas vacinais moi elevadas⁴⁸. Polo tanto, sería útil examinar os contactos de casos con infeccións leves ou asintomáticas para determinar o seu potencial de transmisión.

En Glass⁴⁹ resumen dicindo que a transmisión a partir dos casos non clásicos non se probou, aínda que estudos serolóxicos indican que pode ocorrer^{7,8,10}. De todos xeitos, conclúen, hai poucos datos empíricos que informen de 1) se os casos non clásicos e subclínicos transmiten a infección; e 2) de ser deste xeito, en que grao a transmiten. E, en Mossong³⁵, dicindo que non existen estimacións empíricas da transmisibilidade en vacinados con decaer de anticorpos, e non hai boas estimacións do dito decaer en ausencia de reforzo natural.

Os niveis de susceptibilidade: Huiss⁵⁰ estudou o soro pre e post exposición dos pais de 44 nenos con sarampelo confirmado, e detectaron seroconversión asintomática en 4 (9%), os que tiñan os títulos pre exposición máis baixos. Esta investigación desenvolveuse en Alemaña cando o sarampelo era endémico, coa posibilidade de ter repetidos contactos co virus e, por iso, ter uns niveis de anticorpos neutralizantes de fondo máis elevados.

Este traballo e outros citados antes suxiren a posibilidade de que haxa diferentes niveis de protección que se poden definir a partir do título de anticorpos: protección fronte á infección asintomática, fronte á infección sintomática e, un último, fronte á forma clínica clásica do sarampelo. Coñecidos estes niveis poderíase determinar a prevalencia poboacional da susceptibilidade a cadanseu tipo de infección. Aínda que recoñece que é difícil obter estimacións directas da frecuencia de susceptibles a RIS asintomática, Damien⁷ tentouno a partir dos valores serolóxicos pre-exposición de pais expostos no domicilio que desenvolveron RIS asintomática con aumento concomitante dos títulos específicos IgG, NT e IH. Con este nivel estimaron a susceptibilidade a RIS asintomática (é dicir, os que tiñan unha seroloxía pre-exposición con características de RIS) no 3'2-3'9% dos adultos con inmunidade natural (n=277), e nunha terceira parte dos nenos vacinados.

Cinco traballos tratan explicitamente a relación entre enfermidade e niveis de anticorpos:

- Lee⁵, a partir de mostras de soro tomadas antes e despois de que pasasen o sarampelo (autodeclarado) os casos, que estaban vacinados, Lee⁵ definiu un nivel de NT (anticorpos neutralizantes) >1.000 mIU/ml [medidos con Nt-EIA] en vacinados como intensamente protector fronte á infección polo virus do sarampelo. Ademais, o estudo aporta probas non definitivas de que títulos NT>500 mIU/ml pre-exposición protexen fronte á infección sintomática en vacinados. Esta ausencia de probas definitivas (ie, de asociación) pódese deber ao pequeno número de infeccións sintomáticas (seis) e ao nesgo de recordo dos síntomas autodeclarados. O estudo pode subestimar a ocorrencia de infeccións sintomáticas leves doadas de esquecer polos pais. Non entanto, poden excluír a

son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e: tose ou rinite ou conxuntivite.

rubéola como factor de confusión (polos resultados serolóxicos), e moi probablemente ao dengue e ao B19, porque as idades de alto risco son distintas das do sarampelo.

- Chen¹ mediu títulos de NT usando PRNT en soros emparellados colleitos 2-3 semanas antes e 1-2 meses despois do abrocho. Atoparon que títulos pre-exposición >1:1.052 (≥ 2.236 mIU/ml) poden protexer fronte á infección, títulos pre-exposición 1:120-1.052 (≥ 255 -2.236 mIU/ml) poden protexer do sarampelo típico pero non da infección leve; e que 8 de 9 individuos con títulos pre-exposición 1:120 (≥ 255 mIU/ml) experimentaron un sarampelo típico.
- Bin², cun estudo de seguemento nunha rexión mal comunicada de China, atoparon que os 78 vacinados con títulos pre-exposición <1:2 seroconvertiron despois de ter contacto cun caso de sarampelo. Só 4 deles experimentaron síntomas semellantes aos do sarampelo, os 74 restantes foron clasificados como infeccións asintomáticas. Outros 255 vacinados con títulos pre-exposición $\geq 1:2$ foron todos eles clasificados como infeccións asintomáticas despois de ter contacto con casos de sarampelo.
- Samb²⁹, no rural de Senegal, mediron con PRNT os títulos nunha mostra inicial colleita nos 10 días posteriores á exposición de todos os contactos de casos de sarampelo confirmados serolóxicamente, e un segundo soro dos contactos que desenvolveron síntomas semellantes aos do sarampelo. Atoparon que os vacinados con títulos > 1.000 mIU/ml na fase temperá (10 días) da exposición tiñan taxas de ataque significativamente menores (0%, 0/59, exantema típico e seroconversión) que os vacinados con títulos 40-1000 mIU/ml (2%, 2/133) ou < 40 mIU/ml (48%, 11/23). Ora ben, o estudo non puido detectar infeccións asintomáticas porque non colleron soro aos contactos asintomáticos.
- Whittle¹⁶, atoparon que vacinados con títulos HI $\geq 1:256$ (~4.000 mIU/ml) tiñan taxas de sarampelo significativamente menores (0%, 0/13) que os vacinados con títulos HI de 250-2.000 mIU/ml (41%, 21/51) ou < 250 mIU/ml (83%, 19/23). Ora ben, só 1 vacinado con títulos < 31 mIU/ml experimentou infección subclínica.

A partir destes 5 estudos, os títulos NT e HI semella que amosan unha relación dose-resposta coa protección fronte á infección. Ademais, o nivel de títulos NT e HI que protexerían fronte á infección varía de 1.000 a 4.000 mIU/ml. Os elevados niveis observados en Senegal (4.000) poden estar relacionados cunha grande intensidade de exposición ou coa diferenza entre os ensaios NT e HI. Os niveis de protección fronte á infección sintomática en 3 estudos varían entre 250 e 1.000 mIU/ml, mentres o nivel con títulos HI fronte á infección sintomática se situou en 1:2 tanto en Chen¹ como en Whittle¹⁶. Non entanto, só 1 dos 9 vacinados con título NT baixo (< 255 mIU/ml) non desenvolveron síntomas de sarampelo no estudo de Chen, mentres 74/78 vacinados con títulos HI indetectables no estudo de Bin² e 13/16 no de Whittle¹⁶, e 9/11 vacinados con títulos NT baixos (< 50 mIU/ml) no de Lee⁵, desenvolveron infección subclínica ou asintomática.

son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e tose ou rinite ou conxuntivite.

Bibliografía:

- ¹ Chen RT et al. Measles antibody- reevaluation of protective titers. *J Infect Dis* 1990; 162: 1036-42.
- ² Bin D et al. Duration of immunity following immunization with live measles vaccine: 15 years of observation in Zhejiang province, China. *Bull World Health Organ* 1991; 69:415–23.
- ³ Krugman S et al. Studies on immunity to measles. *J Pediatrics* 1965; 66: 471-88.
- ⁴ Rota JS et al. Molecular epidemiology of measles virus: identification of pathways of transmission. *J Infect Dis* 1996; 173: 32-37.
- ⁵ Lee MS et al. Protective titers of measles neutralizing antibody. *J Med Virol* 2000; 62: 511-7.
- ⁶ Christenson B, Bottiger M. Measles antibody—comparison of long-term vaccination titers, early vaccination titers and naturally acquired-immunity to and booster effects on the measlesvirus. *Vaccine* 1994; 12:129-33.
- ⁷ Damien B et al. Estimated susceptibility to asymptomatic secondary immune response against measles in late convalescent and vaccinated persons. *J Med Virol* 1998; 56: 85–90.
- ⁸ Helfand RF et al. Nonclassic measles infections in an immune population exposed to measles during a college bus trip. *J Med Virol* 1998;56:337–41.
- ⁹ King JC et al. Measles, mumps, and rubella antibodies in vaccinated Baltimore children. *J Am Dis Child* 1993;147:558–60.
- ¹⁰ Muller CP, Huiss S, Schneider F. Secondary immune responses in parents of children with recent measles. *Lancet* 1996; 348: 1379–80.
- ¹¹ Muller CP. Measles elimination: old and new challenges? *Vaccine* 2001; 19: 2258–61.
- ¹² Janaszek W, Slusarczyk J. Immunity against measles in populations of women and infants in Poland. *Vaccine* 2003; 21: 2948-53.
- ¹³ Tischer A, Gerike E. Immune response after primary and re-vaccination with different combined vaccines against measles, mumps and rubella. *Vaccine* 2000; 18: 1382–92.
- ¹⁴ van den Hof S et al. Sero-epidemiology of measles antibodies in the Netherlands, a cross-sectional study in a national sample and in communities with low vaccine coverage. *Vaccine* 1999;18: 931-40.
- ¹⁵ Muller CP et al. Immunogenic measles antigens expressed in plants: role as an edible vaccine for adults. *Vaccine* 2003; 21: 816-9.
- ¹⁶ Whittle HC et al. Effect of subclinical infection on maintaining immunity against measles in vaccinated children in West Africa. *Lancet* 1999; 353: 98-102.
- ¹⁷ Markowitz LE et al. Duration of live measles vaccine-induced immunity. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 101-10.
- ¹⁸ Davidkin I, Valle M. Vaccine-induced measles virus antibodies after two doses of combined measles, mumps and rubella vaccine: a 12-year follow-up in two cohorts. *Vaccine* 1998;16: 2052–7.
- ¹⁹ Lee MS et al. Measles seroepidemiology and decay rate of vaccine-induced measles IgG titers in Taiwan, 1995–1997. *Vaccine* 2001; 19: 4644–51.
- ²⁰ Mossong J et al. Modelling antibody response to measles vaccine and subsequent waning of immunity in a low exposure population. *Vaccine* 2001; 19: 523-9.
- ²¹ Bartoloni A et al. Response to measles revaccination among bolivian school-aged children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997; 91: 716-8.
- ²² Mathias RG et al. The role of secondary vaccine failure in measles outbreaks. *Am J Pub Health* 1989; 79: 475-8.
- ²³ Aaby P et al. Vaccinated children get milder measles infection—a community study from Guinea-Bissau. *J Infect Dis* 1986;154:858–63.
- ²⁴ Pedersen IR et al. Subclinical measles infection in vaccinated seropositive individuals in arctic Greenland. *Vaccine* 1989; 7: 345-8.
- ²⁵ Gustafson TL et al. Measles outbreak in a fully immunized secondary-school population. *N Engl J Med* 1987; 316: 771-4.
- ²⁶ Ozanne G, d'Halewyn MA. Secondary immune response in a vaccinated population during a large measles epidemic. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 1778-82.
- ²⁷ Bennett J et al. Seroconversions in unvaccinated infants: further evidence for subclinical measles from vaccine trials in Niakhar, Senegal. *Int J Epidemiol* 1999;28:147–51. [=Bennet^[7]]

son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e tose ou rinite ou conxuntivite.

- ²⁸ Krugman S. Further-attenuated measles vaccine : characteristics and use. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 477-81.
- ²⁹ Samb B et al. Serologic status and measles attack rates among vaccinated and unvaccinated children in rural Senegal. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:203-9.
- ³⁰ Cherry JD. Contemporary infectious exanthems. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 199-207.
- ³¹ Ammari LK et al. Secondary measles vaccine failure in healthcare workers exposed to infected patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993; 14:81-6.
- ³² Nagy G et al. The use of IgM tests for analysis of the causes of measles vaccine failures: experience gained in an epidemic in Hungary in 1980 and 1981. *J Med Virol* 1984; 13: 93-103.
- ³³ Anders JF et al. Secondary failure rates of measles vaccines: a metaanalysis of published studies. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:62-6.
- ³⁴ Hirose et al. Five cases os measles secondary vaccine failiure with confirmed seroconversion after live measles vaccination. *Scnad J Infect Dis* 1997; 29: 187-90.
- ³⁵ Mossong J, Muller CP. Modelling measles re-emergence as a result of waning of immunity in vaccinated populations. *Vaccine* 2003; 21: 4597-603.
- ³⁶ Reyes MA et al. Measles vaccine failure after documented seroconversion. *Pediatr Infect Dis J*. 1987; 6: 848-51.
- ³⁷ Paunio M et al. Secondary measles vaccine faliures identified by measurement of IgG avidity: high occurrence among teenagers vaccinate at young age. *Epidemiol Infect* 2000; 124: 263-71.
- ³⁸ Atrasheuskaya AV et al. Measles cases in highly vaccinated population of Novosibirsk, Russia, 2000—2005. *Vaccine* 2008; 26: 2111-8.
- ³⁹ Atrasheuskaya AV et al. Measles in Minsk, Belarus, 2001-2003: clinical, virological and serological parameters. *J Clin Virol* 2005; 34: 179-85.
- ⁴⁰ Pannuti CS et al. Identification of primary and secondary measles vaccine failures by measurement of immunoglobulin G avidity in measles cases during the 1997 São Paulo Epidemic. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004; 11: 119–2.
- ⁴¹ Paunio M, Hedman K, Davidkin I, Peltola H. IgG avidity to distinguish secondary from primary measles vaccination failures: prospects for a more effective global measles elimination strategy. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 1215-25.
- ⁴² Paunio et al. Intense Exposure May Have Resulted in High Risk, Even among Revaccinees. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 1103-10.⁴⁷ Tischer A et al. Laboratory investigations are indispensable to monitor the progress of measles elimination—results of the German Measles Sentinel 1999-2003. *J Clin Virol* 2004; 31: 165-78.
- ⁴³ Dhiman N et al. Correlations among measles virus-specific antibody, lymphoproliferation and Th1/Th2 cytokine responses following measles-mumps-rubella-II (MMR-II) vaccination. *Clin Exp Immunol* 2005; 142: 498-504.
- ⁴⁴ Edmonson MB et al. Mild measles and secondary vaccine failure during a sustained outbreak in a highly vaccinated population. *JAMA* 1990;263:2466–7. [=Edmonson^[15]]
- ⁴⁵ Heffernan JM, Keeling MJ. Implications of vaccination and waning immunity. *Proc. R. Soc. B* 2009; 276: 2071-80.
- ⁴⁶ de Oliveira SA et al. Atypical measles in a patient twice vaccinated against measles: transmission from an unvaccinated household contact. *Vaccine* 2001; 19: 1093-6.
- ⁴⁷ Tischer A et al. Laboratory investigations are indispensable to monitor the progress of measles elimination—results of the German Measles Sentinel 1999-2003. *J Clin Virol* 2004; 31: 165-78.
- ⁴⁸ Mossong J et al. Modeling the impact of subclinical measles transmission in vaccinated populations with waning immunity. *Am J Epidemiol* 1999; 150:1238-49.
- ⁴⁹ Glass K, Grenfell BT. Waning immunity and subclinical measles infections in England. *Vaccine* 2004; 22: 4110-6.
- ⁵⁰ Huiss S et al. Characteristics of asymptomatic secondary immune response to measles virus in late convalescent donors. *Clin Exp Immunol* 1997;109:416–20.
- ⁵¹ Erdman DD et al. Immunoglobulin M antibody response to measles virus following primary and secondary vaccination and natural virus infection. *J Med Virol* 1993;41: 44-8.