

José Javier Costa-Alcalde¹
Rocío Trastoy-Pena¹
Gema Barbeito-Castiñeiras¹
Daniel Navarro de la Cruz¹
Beatriz Mejuto²
Antonio Aguilera¹

Seroprevalencia de anticuerpos frente al virus del sarampión en Galicia: tendencias durante los últimos diez años en función de la edad y sexo

¹Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña. España.

²Servicio de Farmacia. Hospital da Mariña. Lugo. España

Article history

Received: 19 December 2019; Revision Requested: 7 January 2020; Revision Received: 30 January 2020; Accepted: 12 February 2020; Published: 2 March 2020

RESUMEN

Objetivos. En 1998 la Región de Europa de la Organización Mundial de la Salud fijó el objetivo de eliminar el sarampión. En este estudio se analizó la prevalencia de la inmunidad frente al virus del sarampión en la población del área sanitaria de Santiago de Compostela a partir de los datos obtenidos entre 2008-2018.

Pacientes y métodos. Se estudiaron 7.150 pacientes diferentes que se dividieron en grupos según su año de nacimiento: 2010-2017, 2000-2009, 1990-1999, 1980-1989, 1953-1979 y <1953. La determinación en suero de IgG frente al virus del sarampión se realizó mediante un inmunoensayo quimioluminiscente comercializado.

Resultados. Se observó un mínimo (76%) para las tasas de protección frente al virus del sarampión en los nacidos entre 1990-1999. Por grupo de edad se vio que en todos los grupos las mujeres presentaron un porcentaje superior de anticuerpos frente al sarampión. En un modelo de regresión logística con año de nacimiento y sexo se obtuvo una odds ratio para el año de nacimiento ($p<0,001$) de 1,06 y para el sexo ($p=0,0013$) de 0,82.

Conclusiones. Se observaron seroprevalencias inferiores a partir de la implantación de la vacuna, un cambio más acusado durante el periodo de implantación y desde el plan de vacunación para el sarampión del año 2000 en Galicia, las tasas de protección frente al virus del sarampión han ido aumentando en nuestra área. Aunque se observó una mayor proporción de mujeres protegidas frente a la de hombres, estas diferencias fueron escasas.

Palabras clave: sarampión; sexo; edad; inmunidad; serología; España; Galicia

Seroprevalence of antibodies against measles virus in Galicia: trends during the last ten years depending on age and sex

ABSTRACT

Objectives. In 1998, the Europe Region of the World Health Organization set the goal of eliminating measles. In this study, the prevalence of immunity against measles virus in the population of the health area of Santiago de Compostela was analyzed based on data obtained between 2008-2018.

Methods. A total of 7,150 different patients were studied and divided into groups according to their year of birth: 2010-2017, 2000-2009, 1990-1999, 1980-1989, 1953-1979 and <1953. The serum determination of IgG against measles virus was performed using a commercialized chemiluminescent immunoassay.

Results. A minimum (76%) was observed for measles virus protection rates in those born between 1990-1999. By age group it was seen that in all groups the women presented a higher percentage of antibodies against measles. In a logistic regression model with year of birth and sex, an odds ratio of 1.06 ($p<0.001$) was obtained for the year of birth and of 0.82 ($p=0.0013$) for sex.

Conclusions. It was observed lower seroprevalences from the implantation of the vaccine and a more pronounced change during the implantation period. From the vaccination plan for measles of the year 2000 in Galicia, the rates of protection against the virus of the measles have been increasing in our area. Although there is a greater proportion of women protected against men, these differences are small.

Key words: measles; sex; age; immunity; serology; Spain; Galicia

INTRODUCCIÓN

El sarampión o primera enfermedad exantemática es una enfermedad febril aguda, muy contagiosa, resultado de la in-

Correspondencia:
José Javier Costa Alcalde
Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Travesía de Choupana s/n, 15706, Santiago de Compostela, A Coruña, Spain.
Tlfno.: 34-981950350
Fax: 34-981950369
E-mail: xosexabier@gmail.com

fección por el virus del sarampión, un virus ARN perteneciente al género *Morbillivirus* de la familia Paramyxoviridae [1]. El sarampión puede presentar diversas complicaciones (neumonía, croup, afectación grave del sistema nervioso central (SNC), etc) que son más frecuentes en niños, jóvenes, adultos mayores de 20 años, embarazadas y personas con el sistema inmunitario debilitado. En el tracto respiratorio la neumonía es causa de la mayoría de la mortalidad y morbilidad asociadas al sarampión. La queratoconjuntivitis, otra complicación del sarampión, fue causa frecuente de ceguera antes de la amplia distribución de la vacuna para el sarampión. La infección con sarampión durante el embarazo se asocia con aborto espontáneo, bajo peso al nacer y muerte de la madre. Las complicaciones en el SNC son raras pero muy graves (discapacidad intelectual, sordera, muerte). La mejor manera de prevenir el sarampión y sus complicaciones es mediante la vacunación [1], especialmente teniendo en cuenta que esta enfermedad fue una de las principales causas de mortalidad y morbilidad infantil antes de la introducción de la vacuna en la década de los 60 del siglo pasado. La inmunidad de por vida que sigue al sarampión y a su vacuna se debe a los anticuerpos IgG neutralizantes.

El sarampión posee las siguientes características que hacen factible su control y eliminación de forma eficaz: es una enfermedad viral cuya infección natural confiere inmunidad de por vida; se transmite de persona a persona; no se conocen reservorios diferentes a los humanos; es producida por un solo serotipo con elevada estabilidad antigénica y por último, existe una vacuna eficiente y segura que protege contra la infección y confiere inmunidad.

La primera vacuna antisarampión autorizada en España fue en 1965 pero fue retirada en 1969 por los efectos adversos que provocaba. En 1975 se autorizó una segunda vacuna (vacuna atenuada, cepa Schwartz) que en 1978 el Ministerio de Sanidad la incluyó en el calendario vacunal para niños de 9 meses. La aceptación de esta vacuna fue escasa tanto por los padres como entre el personal sanitario, tal vez por el recuerdo de la vacuna anterior. Así, la cobertura vacunal en 1978 no llegaba al 4% y en 1981 era del 29%. En 1981 se sustituye esta vacuna monovalente para sarampión por la triple vírica sarampión, rubeola, parotiditis (SRP) a los 15 meses y no a los 9. Esta vacuna tuvo gran aceptación. Así la cobertura vacunal llegó al 47% en 1982, al 80% en 1986 y del 90% en 1993 [2]. En 1995 se introdujo una segunda dosis de SRP a los 11 años que alcanzó a los nacidos a partir del año 1984. En 1999 en Galicia se adelantó esta segunda dosis a los tres años para alcanzar los objetivos del Programa de eliminación del sarampión de la Oficina para la Región Europea de la OMS. Con este adelanto se retiró la dosis de SRP a los 11 años de edad, y entre octubre de 1999 y abril de 2000 se desarrolló una campaña de vacunación en la que se ofreció la segunda dosis a los que entonces tenían entre 3 y 11 años de edad. Al final de la campaña se estimó que la cobertura real en estos niños sería próxima al 94%. Finalmente, en enero de 2014 la primera dosis de SRP se adelantó a los 12 meses [3].

En 1998, la Oficina Regional para Europa de la OMS, donde se incluye España, fijó el objetivo de eliminar el sarampión en 2010 [4]. Posteriormente fue ampliado al año 2015 tras la revisión de los progresos realizados por los diferentes países [5, 6].

En España este objetivo de la OMS se estableció en el "Plan de eliminación del sarampión en España" del año 2000. Una de las estrategias para conseguir este objetivo es alcanzar altas coberturas de vacunación sistemática ($\geq 95\%$) [4].

En Galicia el gobierno autónomo puso en marcha en el año 2000 el "Programa galego de eliminación do sarampeño" [7].

No obstante, a pesar de los esfuerzos realizados se han registrado durante los últimos años diversos brotes de sarampión en España y en otros países europeos [8, 9].

Para evaluar el estado inmunitario frente a las infecciones inmunoprevenibles existen dos aproximaciones, una mediante la revisión de registros de vacunación y otra mediante la realización de estudios de seroprevalencia [10-14].

En este estudio, se analizó la prevalencia de la inmunidad frente al virus del sarampión en la población del área sanitaria de Santiago de Compostela a partir de los datos demográficos y serológicos (IgG Anti- Virus Sarampión) obtenidos en los últimos 10 años (2008-2018).

PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional descriptivo transversal. A partir del sistema de información del laboratorio del Servicio de Microbiología del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela se obtuvieron todos los resultados de la variable anticuerpos de tipo IgG frente al virus del sarampión realizados entre los años 2008 a 2018. Junto a estos resultados también se obtuvieron las variables fecha de nacimiento y el sexo del paciente, así como la fecha de la determinación para calcular la variable edad en el momento de la determinación.

Criterios de selección y población de estudio. Al ser un estudio anonimizado y no disponer del nombre ni del número de historia clínica del paciente, se eliminaron todos los resultados que tenían duplicados la fecha de nacimiento y el sexo. Por otra parte, como la primera dosis de vacuna se recibe a los 12 meses desde de 2014, también se eliminaron los resultados de aquellos pacientes menores de un año en el momento de la determinación. Para el estudio se dividieron los pacientes en los siguientes grupos según el año de nacimiento: 2010-2017, 2000-2009, 1990-1999, 1980-1989, 1953-1979 y <1953. El objetivo de estos grupos fue estudiar la relación entre la proporción de personas con inmunidad para el sarampión y el año de nacimiento. Se dividieron los grupos de edad en intervalos de 10 años desde la implantación de la vacuna triple vírica (1981) para estudiar la evolución del estado vacunal.

Determinación de anticuerpos de IgG. La determinación en suero de anticuerpos de tipo IgG frente al virus del sarampión se realizó mediante un inmunoensayo quimioluminiscente comercializado (LIAISON measles IgG, Diasorin Italy) siguiendo las instrucciones del fabricante.

Análisis estadístico. En el estudio se analizaron las variables independientes edad, sexo, grupo de año de nacimiento y la variable dependiente resultado de anticuerpos IgG para el virus del sarampión. Las variables cuantitativas, se describieron mediante su mediana, mínimo y máximo, percentil 25 y 50, y las cualitativas mediante su distribución de frecuencias. En la comparación de variables cuantitativas se utilizaron el test "t de student", mientras que en la de variables cualitativas, la "chi cuadrado de Pearson". Por último, para el análisis multivariable se utilizó la regresión logística. En todos los casos se utilizó el programa estadístico Stata 13.1.

RESULTADOS

Los resultados que presentamos corresponden a 7.150 pacientes con una mediana de edad de 34 años (máximo de 93 años y mínimo de 1 año con siete días, P25 = 22,5 años, P75 = 49 años), de los cuales 2.468 eran hombres (34,5%) y 4.682 (65,5%) mujeres. En nuestro estudio, no se observaron diferencias significativas para la edad entre hombres y mujeres.

Los resultados de la relación entre la protección frente al virus del sarampión y el año de nacimiento representada por la proporción de anticuerpos IgG anti virus de sarampión y el grupo de año de nacimiento se muestran en la figura 1.

Se observaron diferencias significativas ($p < 0,001$) entre hombres y mujeres en el porcentaje de los que presentaban presencia de anticuerpos protectores frente al virus del sarampión 87% (2.147/2.468) en hombres vs 90,2% (4.225/4.682) en mujeres.

Dentro de cada grupo de edad, la relación entre el sexo con la presencia de anticuerpos frente al virus del sarampión se muestra en la tabla 1.

Con la totalidad de datos se calculó un modelo de regresión logística. La variable dependiente fue el valor negativo o positivo de la presencia de anticuerpos de tipo IgG frente al virus sarampión en suero y como variables independientes el año de nacimiento y el sexo. Se obtuvo un modelo estadísticamente significativo ($p < 0,001$) con una odds ratio para el año de nacimiento ($p < 0,001$) de 1,06 (IC 95% 1,05 a 1,06) y para el sexo ($p = 0,0013$) de 0,82 (IC 95% 0,7 a 0,96). Si consideramos un resultado de anticuerpos de tipo IgG negativo frente al virus del sarampión como factor de riesgo, entonces al aumentar el año de nacimiento (pacientes más jóvenes) este factor de riesgo se multiplica por 1,06, mientras que por otra parte las mujeres tendrían disminuido el factor de riesgo por 0,82.

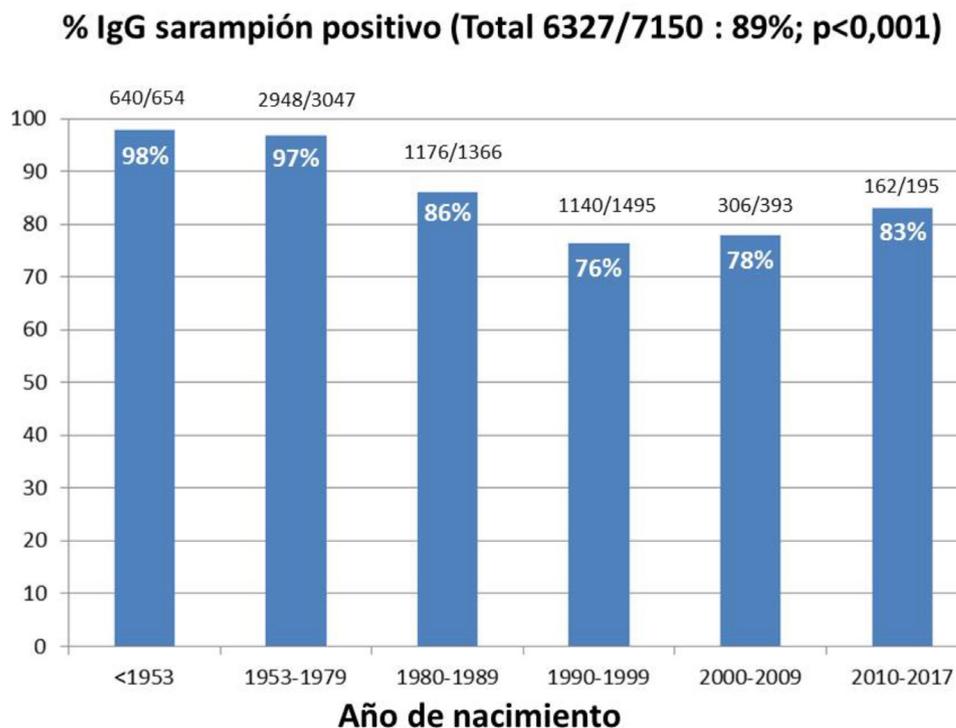


Figura 1 | Relación entre la proporción de IgG para sarampión y grupo de año de nacimiento

1990-1999 vs 2010-2017: $p = 0,033$; 1980-1989 vs 1990-1999: $p < 0,001$; 1953-1979 vs 1980-1989: $p < 0,001$.

Tabla 1 Relación entre el sexo y la presencia de anticuerpos de tipo IgG frente al virus del sarampión dentro de cada grupo de edad

Grupo edad	Total (%IgG)	Hombres (%IgG)	Mujeres (% IgG)	P
2010-2017	162/195 (83,1)	97/118 (82,2)	65/128 (84,4)	0,687
2000-2009	306/393 (77,9)	151/201 (75,1)	155/192 (80,7)	0,181
1990-1999	1.140/1.495 (76,3)	371/505 (73,5)	769/990 (77,7)	0,07
1980-1989	1.176/1.366 (86,1)	330/398 (82,9)	846/968 (87,4)	0,03
1953-1979	2.948/3.047 (96,8)	925/964 (96)	2.023/2.083 (97,1)	0,092
<1953	640/654 (97,9)	273/282 (96,8)	367/372 (98,7)	0,106
Total	6.372/7.150 (89,1)	2.147/2.468 (87)	4.225/4.682 (90,2)	<0,001

DISCUSIÓN

A pesar de los esfuerzos para erradicar el sarampión, a día de hoy siguen apareciendo casos de esta enfermedad en todo el mundo [4, 15-18]. En Galicia, los dos últimos casos reportados son de 2019, un paciente 37 años en la provincia de Ourense [19] y otro de 39 años de edad en la provincia de Lugo [20].

Los resultados de nuestro estudio señalaron una proporción de IgG positiva para el sarampión de más del 95% sólo en los nacidos antes de 1980. Nuestros resultados coinciden en parte con los obtenidos en la última encuesta de seroprevalencia en Galicia [3] realizado en grupos de edad entre los 18 y los 64 años (nacidos entre 1995 y 1949). En ésta se obtienen resultados de IgG positiva para sarampión superiores al 90% en todos los grupos de edad y por encima del 95% en los nacidos antes de 1983.

En 2015 se publicó la IV encuesta de serovigilancia de la comunidad de Madrid [21]. En esta encuesta los resultados para IgG de sarampión fueron superiores al 95% en todos los grupos de edad desde los 2 a los 60 años.

En el País Vasco, la primera encuesta de seroprevalencia, publicada en 2011 [22], con grupos de edades comprendidos entre los 2 y los 59 años, mostró seroprevalencias del 89% para el grupo 10-14 años (serían los nacidos entre 1999-1995 porque el estudio se realizó en 2009) y del 92% para el grupo 15-19 años (1994-1990). A pesar de que las proporciones en el País Vasco fueron superiores a las de nuestro estudio, en su encuesta también se observó un mínimo en los nacidos entre 1990 y 1999.

A nivel nacional la última encuesta fue en 1996 aunque se está trabajando en una nueva [23]. En la encuesta de 1996, realizada por el Centro Nacional de Epidemiología [24, 25], los grupos de edad se comprendían entre los 2 y los 39 años (nacidos entre 1994 y 1957). Encontraron por debajo del 95% de seroprevalencia para anticuerpos frente al sarampión los grupos de 6-9 años (nacidos en 1990-1987, 90%) y 15-19 años pero con un 94,8%.

En un estudio realizado en Francia el año 2013 con donantes de sangre, se encontró un 10% de los pacientes de en-

tre 18-25 años y un 8,6% entre 26 y 32 años desprotegidos para el sarampión. En este estudio sólo se analizaron estos dos grupos [26].

En Italia, un estudio publicado en el año 2000 con grupos de edad que iban desde los cero a más de 40 años, sólo los grupos de 20 años o más presentaban seroprevalencias superiores al 95% [27].

El European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) publicó en 2018 [28] que sólo unos pocos países en Europa alcanzan el 95% de cobertura vacunal para las dos dosis (Suecia, Islandia, Portugal, Hungría). Según estos mismos datos, España se encontraría con una cobertura vacunal por encima del 95% para la primera dosis y de un 94% para la segunda.

Teniendo en cuenta la implantación de la vacuna para sarampión en nuestro país, se observa que en los nacidos antes de 1981 la inmunidad al sarampión no se debe principalmente a la vacunación sino a la alta incidencia de esta infección en la era prevacunal y en los primeros años de implantación de la vacuna [25]. La protección observada se debería a la transmisión natural del virus.

A partir de 1987 en España se produjo un gran descenso en la incidencia de la infección [25]. En esta situación, los nacidos desde entonces tendrán muy pocas posibilidades de exponerse al virus [3]. Pensamos que la menor proporción de seroprotección en los nacidos entre 1990 y 2000 podría deberse a ser los años iniciales en un cambio en la manera de adquirir la inmunidad: por contacto con el virus en la era prevacunal, con una gran incidencia de la infección, a sólo mediante la vacuna a partir del año 1987. Otro factor a tener en cuenta podría ser el descenso en las vacunaciones por la pérdida de concienciación debido al escaso número de casos.

Desde la implantación de la vacuna, las seroprevalencias que encontramos en nuestro estudio son inferiores a las de los diferentes estudios mencionados en otras regiones de España. Esta infravaloración de nuestros resultados pensamos que es debida a las limitaciones propias de nuestro estudio como podrían ser la falta de aleatoriedad en la selección de los pacientes, el origen desconocido de los mismos, la localidad del estudio, no se excluyeron pacientes con posibles déficits inmunológicos o tratamiento inmunosupresor, o a que se recogieron únicamente datos de pacientes a los que por alguna razón desde el punto de vista clínico se decide hacer el estudio serológico de inmunización frente al sarampión y por tanto puede no representar el conjunto de la población.

Pese a estas limitaciones, en nuestro estudio se observó que la proporción de personas con IgG positivas para el sarampión fue aumentando en las personas más jóvenes a partir del año 2000, cuando comienza el plan de vacunación de la Xunta de Galicia, tras el mínimo alcanzado entre la población nacida entre 1990 y 1999.

Por lo que se refiere a la influencia del sexo, al comparar las tasas de protección frente al virus del sarampión entre hombres y mujeres, se observó que en conjunto las mujeres

parecen tener una cierta "ventaja protectora" frente a los hombres, en torno a un 3%. Conviene señalar que la diferencia en la respuesta a la vacunación según el sexo ya había sido descrito previamente [29] refiriendo una mejor respuesta de anticuerpos en mujeres al administrar ciertas vacunas como era el caso de la vacuna frente al sarampión. Sin embargo, con respecto al desarrollo de inmunidad, los programas de vacunación en niños asumen que vacunando a todos los niños de la misma manera se asegura alcanzar las concentraciones individuales de anticuerpos protectores necesarios para conseguir la inmunidad de grupo sin importar el sexo. No obstante, también se debe considerar que con independencia de la inmunidad adquirida, la susceptibilidad a algunas enfermedades infecciosas en la infancia difiere entre niños y niñas [30]. Las posibles explicaciones para estas diferencias entre sexos incluirían factores genéticos, ambientales y las hormonas sexuales estradiol y testosterona que tienen una influencia positiva y negativa, respectivamente, en el sistema inmune [31]. En un estudio realizado en Holanda para conocer la respuesta, entre otras vacunas, a la vacuna del sarampión durante la infancia, concluyen que las diferencias entre niños y niñas son escasas y que cuando se observan diferencias, como en el caso del sarampión, las niñas se ven favorecidas [31].

Nuestro estudio tiene las limitaciones, algunas ya citadas anteriormente, inherentes a este tipo de trabajos retrospectivos al no disponer de una muestra que se haya seleccionado para representar de forma fiable a la población en base a criterios como edad, sexo, factores demográficos y socioeconómicos. Estos tipos de estudios requieren un elevado coste, sin embargo nuestra aproximación resulta económica [10].

Como conclusiones, en nuestro trabajo se observó una infravaloración de la seroprevalencia para los grupos de edad incluidos desde la implantación de la vacuna. Esta desviación creemos que se debe a las limitaciones propias de este trabajo junto al cambio producido en la forma de adquirir inmunidad al sarampión desde la implantación de la vacuna. Estos años de cambio coinciden con un descenso en la seroprevalencia que en nuestro estudio es más acusado. Por otro lado, aunque se observa una mayor proporción de mujeres protegidas frente a la de hombres, estas diferencias son escasas, no consistentes y carecemos de resultados como para evaluar si esta pequeña diferencia tiene correspondencia con el curso clínico o el desarrollo de la enfermedad. Por último, con las limitaciones señaladas nuestros resultados apuntan a que desde la instauración del plan de vacunación para el sarampión del año 2000 en nuestra comunidad (Galicia) las tasas de protección frente al virus del sarampión han aumentado en su conjunto para establecer un escudo inmune protector frente a las amenazas que están surgiendo en otros países de nuestro entorno.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este trabajo.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moss WJ. Measles. *Lancet* 2017; 390: 2490–502. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31463-0.
2. de la Torre Misiego JL. Cobertura vacunal en España. *Rev Esp Salud Publica*. 1999;73(5):617-8. PMID: 10650753.
3. Enquisa Galega de Seroprevalencia 2013. Boletín Epidemiolóxico de Galicia. 2014; XXVI (4). Disponible en: https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/857/BEG_XXVI_4_290914.pdf [Consultado 18 enero 2020].
4. Garcés-Sánchez M, Renales-Toboso M, Bóveda-García M, Díez-Domingo J. Vacuna triple vírica. Resurgimiento del sarampión en Europa. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33(10): 673–678. doi: 10.1016/j.eimc.2015.10.013
5. Limia Sánchez A. Plan para la eliminación del sarampión y la rubeola en España. *Rev Esp Salud Pública* 2015; 89: 393–396. doi: 10.4321/S1135-57272015000400007
6. Zimmerman LA, Muscat M, Singh S, et al. Progress Toward Measles Elimination- European Region, 2009–2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019; 68: 396–401. . doi: 10.15585/mmwr.mm6817a4.
7. Dirección Xeral de Saúde Pública. Programa Galego de Eliminación do Sarampelo. Santiago de Compostela, Consellería de Sanidade e Servicios Sociais, 1999. Disponible en: <https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/1199/programa.pdf> [Consultado 18/12/2019].
8. Risco-Risco C, Masa-Calles J, López-Perea N, Echevarría JE, Rodríguez-Caravaca G. Epidemiología del sarampión en personas vacunadas, España 2003–2014. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017; 35(9): 569–573. doi: 10.1016/j.eimc.2016.05.001.
9. Porretta A, Quattrone F, Aquino F, Pieve G, Bruni B, Gemignani G, Vatteroni ML, et al. A nosocomial measles outbreak in Italy, February–April 2017. *Euro Surveill*. 2017; 22(33): 30597. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.33.30597.
10. Echevarría JE, Fernández García A, de Ory F. Vigilancia microbiológica del sarampión y la rubeola en España. *Red de laboratorios*. *Rev Esp Salud Publica*. 2015; 89(4): 381–91. doi: 10.4321/S1135-57272015000400006.
11. Tomášková H, Zelená H, Kloudová A, Tomášek I. Serological survey of measles immunity in the Czech Republic, 2013. *Cent Eur J Public Health*. 2018; 26(1): 22–27. doi: 10.21101/cejph.a5251.
12. Dimech W, Mulders MN. A 16-year review of seroprevalence studies on measles and rubella. *Vaccine*. 2016; 34(35): 4110–4118. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.06.002.
13. Rodríguez ML, Martínez D, Santos-Sancho JM, Borda JR, Orero A. Seroprevalence of measles, rubella, mumps and varicella in health workers in the Community of Madrid. *Rev Esp Quimioter*. 2014; 27(2): 98–101. PMID: 24940889
14. García-Comas L, Sanz Moreno JC, Ordobás Gavín M, Barranco Or-

- dóñez D, García Gutiérrez J, Ramos Blázquez B, et al. Seroprevalence of measles and rubella virus antibodies in the population of the Community of Madrid, 2008-2009. *Infect Public Health*. 2015; 8(5): 432-40. doi: 10.1016/j.jiph.2015.01.012.
15. Quinn SC, Jamison AM, Freimuth VS. Measles Outbreaks and Public Attitudes Towards Vaccine Exemptions: Some Cautions and Strategies for Addressing Vaccine Hesitancy. *Hum Vaccin Immunother*. 2019; 22: 1-5. doi: 10.1080/21645515.2019.1646578
16. Goldani LZ. Measles outbreak in Brazil, 2018. *Braz J Infect Dis*. 2018; 22(5): 359. doi: 10.1016/j.bjid.2018.11.001.
17. Medić S, Petrović V, Lončarević G, Kanazir M, Begović Lazarević I, Rakić Adrović S, et al. Epidemiological, clinical and laboratory characteristics of the measles resurgence in the Republic of Serbia in 2014-2015. *PLoS ONE* 14(10): e0224009. doi: 10.1371/journal.pone.0224009.
18. Patel M, Lee AD, Clemmons NS, et al. National Update on Measles Cases and Outbreaks – United States, January 1–October 1, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019; 68: 893–896. doi: 10.15585/mmwr.mm6840e2.
19. Venres epidemiolóxico. Folla quincenal de información epidemiolóxica de Galicia. Consellería de Sanidade. 2019; 8 (9): 1. Disponible en: https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/6041/Venres_epidemioloxico_vol8_n9_20190503.pdf [Consultado 18/12/2019].
20. Venres epidemiolóxico. Folla quincenal de información epidemiolóxica de Galicia. Consellería de Sanidade. 2019; 8(11): 1. Disponible en: https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/6088/Venres_epidemioloxico_vol8_n11_20190531.pdf [Consultado 18/12/2019]
21. García Comas L, Ordobás M, Sanz JC, et al. IV Encuesta de serovigilancia de la Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad. Dirección General de Atención Primaria. Documento Técnico de Salud Pública. Madrid 2015. Disponible en: https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/epid/iv_encuesta_serovigilancia_08-09.pdf [Consultado 19-01-2020]
22. Gobierno Vasco. I Encuesta de seroprevalencia de la Comunidad Autónoma del País Vasco. Departamento de Sanidad y Consumo. 2011). Disponible en: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_departamento/es_def/adjuntos/salud_publica/seroprevalencia.pdf [Consultado 19/01/2020]
23. Limia A, Labrador M, Ory F, Sánchez-Cambronero L, Rodríguez I, Cantero E, et al. Metodología del 2º estudio de seroprevalencia en España. *Rev Esp Salud Pública*. 2019; 93, e1-e16, PMID: 31006772
24. Centro Nacional de Epidemiología. Protocolos de enfermedades de declaración obligatoria. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo. 1996
25. Pachón del Amo I. Situación del sarampión en España. Estudio seroepidemiológico. *Rev Esp Salud Pública*. 1999;73: 609-616. PMID: 10650752
26. Antona D, More P, Jacquot C, Fonteneau L, Dina J, Vauloup-Fellous C, et al. Measles and rubella seroprevalence in a population of young adult blood donors, France 2013. *Epidemiol Infect*. 2019; 147:e109. doi: 10.1017/S0950268819000050.
27. Salmaso S, Gabutti G, Rota M, Giordano C, Penna C, Mandolini D, et al. Pattern of Susceptibility to Measles in Italy. Serological Study Group. *Bull World Health Organ*. 2000;78(8):950-5. PMID: 10994277
28. European Centre for Disease Prevention and Control. Monthly measles and rubella monitoring report, September 2018. Stockholm: ECDC; 2018
29. Klein SL, Marriott I, Fish EN. Sex-based differences in immune function and responses to vaccination. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2015;109(1):9-15. doi: 10.1093/trstmh/tru167.
30. Boef AGC, van der Klis FRM, Berbers GAM, Buisman AM, Sanders EAM, Kemmeren JM, et al. Differences by sex in IgG levels following infant and childhood vaccinations: An individual participant data meta-analysis of vaccination studies. *Vaccine*. 2018; 36(3): 400-407. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.11.070.
31. Hoes J, Knol MJ, Mollema L, Buisman A, de Melker HE, van der Klis FRM. Comparison of antibody response between boys and girls after infant and childhood vaccinations in the Netherlands. *Vaccine*. 2019; 37(32): 4504-4510. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.06.055.