

MESA REDONDA: VACUNACIONES

Vacunación triple vírica: Aspectos inmunológicos y repercusión clínica*

RAMÓN MARTÍN SALDAÑA y M. A. MARTÍN LASO

SARAMPIÓN

La década de los años 60 marca el inicio de la profilaxis activa frente al Sarampión, Rubeola y Parotiditis. La vacunación Antisarampionosa ha sido posible gracias a Enders y Peebles (1) quienes en 1954 lograron cultivar en células renales humanas el virus del Sarampión llamado Edmonston. La atenuación del virus en células de aves permitió la preparación de una vacuna viva atenuada, inicialmente llamada Edmonston A y posteriormente la Edmonston B, las cuales se revelaron bastante eficaces pero también muy reactivas. Ello motivó la producción de vacunas atenuadas por pases adicionales o con la modificación de temperatura de crecimiento teniendo en común los mismos pasos iniciales. La cepa Schwarz es la utilizada habitualmente en países occidentales (en USA desde 1963) y hasta la aparición de vacunas termoestables la conservación debía realizarse a 4.°C y preservarla de la luz para impedir la inactivación. Las contraindicaciones de la vacuna sarampionosa son tuberculosis, inmunodeficiencia, enfermedad aguda febril y sensibilización frente a albúmina de huevo y/o polimixina o neomicina presentes en la vacuna. En 1967 se instaura la vacunación antisarampionosa obligatoria en la región de Croacia utilizándose la cepa Edmonston-

Zagred (EZ-19) que tiene la particularidad de no contener antibióticos ni restos de proteínas aviaras lo que elimina dos de las contraindicaciones de la cepa Schwarz. La administración de vacuna induce la producción de anticuerpos similar a la que ocurre con la infección natural pudiendo detectarse anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación, inhibidores de la hemólisis y anticuerpos neutralizantes.

La eficacia de la vacunación sarampionosa es superior al 95 % cuando existe una buena planificación y así valoraciones realizadas por KATZ en 1983 (2) y BRUNELL en 1987 cifran la reducción de casos en USA en un 99 %, con descenso a partir de 1965, 2 años después del inicio de la vacunación, pasando desde tasas de 400-600/100.000 a menos de 40/100.000 en 1967 y un total de 2.000 casos en los años 80, excepto 1986 con 6273 (Figura 1) circunstancia por lo que se piensa en la conveniencia de administrar dos dosis de vacuna antisarampionosa (3, 4).

Estudios realizados en niños no vacunados MORGAN-CAPNER (5) en U. K. (1988) encuentran anticuerpos en el 40 % de los niños de 2 años y susceptibilidad del 17 % a los 4 años, LARDINOIS en España (1983) un 48 % de enfermedad sarampionosa a los 3 años, GLICKMAN (1988) en Dinamarca un 50 % en los menores de 4 años y según nuestros datos de

* IV Reunión de las Sociedades de Pediatría de Portugal, Galicia, Asturias, Cantabria, Castilla y León. Salamanca 10-11 noviembre, 1989.

1989 padecieron sarampión el 55,5 % a los 3 años y el 22,5 % a los 15 meses. Estos datos sugieren la necesidad de vacunar no más tarde de los 15 meses y tal vez antes ya que en el momento actual muchos de los niños son hijos de madres vacunadas y estos se hacen susceptibles al Sarampión a los 8 ½ meses frente a los 11 ½ meses de los hijos de madres que padecieron la enfermedad (6-8).

MARKOWITZ (9) estudia 152 brotes epidémicos en USA durante los años 1985 y 1986 considerando cada uno con cinco o más casos epidemiológicamente afines. En el grupo de edad preescolar (hasta 5 años) el 14 % habían sido vacunados y en el grupo de edad escolar (5-19 años) el porcentaje de vacunados fue del 60 % por lo que llega a la conclusión de la necesidad de revacunación selectiva o en masa para prevenir epidemias.

En nuestra experiencia el fracaso vacunal en 1984 fue del 7 2 % (10) y en valoración actual del 6,10 %, pero estas cifras pueden variar de forma significativa según el año de vacunación y cepa utilizada así como su conservación y administración.

En España, a pesar de estar incluida en el calendario vacunal desde 1976, posteriormente la inclusión de la vacuna triple vírica en 1980 (11) y considerar la vacunación dentro de las prioritarias en el programa de la OMS para el año 2000 (12), los resultados no parecen muy halagüeños al encontrarse tasas de padecimiento muy altas hasta 1986 (Figura 2), mientras que la incidencia mundial se mantiene con tasas inferiores a 100/100.000 en la década de los años 80.

El el núcleo de población de nuestro Centro Médico existe el control, desde 1972 y en estos 17 años sobre 3.500 niños solamente 60 (1,7 %) mayores de 15 meses no fueron vacunados y registramos el último caso de Sarampión en mayo de 1986 (Figura 3).

La eficacia vacunal con las distintas cepas empleadas, ha sido comprobada repetidamente con las cepas EZ-19 y Schwarz tanto de forma aislada como conjunta y comparativamente en niños de 4 a 6 meses administrando las dosis en aerosol por vía nasal o por vía subcutánea. Se ha demostrado la existencia de tasas de conversión que varían de unos autores a otros pero con mejores resultados para la vía en aerosol en esta edad y con la cepa EZ-19 (21-24).

El estudio con cepas EZ-19 y Schwarz comparando entre ellas el tamaño de la placa, título de virus de la vacuna y estabilidad a temperaturas más elevadas (37° y 41°C) y la comparación estadística de los títulos de anticuerpos en ambos casos no permitió encontrar una diferencia significativa entre los potenciales inmunógenos de las dos vacunas (25).

KRUGMAN (13) demostró la persistencia de anticuerpos antisarampión por técnica de inhibición de hemaglutinación (HI) después de 15 años de vacunación o enfermedad con un descenso en la titulación a partir del 4.º año, posteriormente los datos aportados por este autor al XVI Congreso Internacional de Pediatría en 1980 abarcaban 18 años con los mismos resultados (14), y MILLER encuentra anticuerpos 21 años después de vacunación (15). Existen niños vacunados antes de los 10 meses con anticuerpos no detectables por HI y que 8 meses después de la revacunación sólo un 50 % presentan anticuerpos HI pero sin embargo el 97 % presentan anticuerpos neutralizantes admitiéndose que estos se correlacionan mejor con la protección. La desaparición de anticuerpos HI pudiera relacionarse con fallos en el propio individuo ya que ocho meses después de revacunación el 40 % presenta títulos superiores a 1/8 y después de otra revacunación sólo el 60 % eleva su título pero no más de 1/20 y de forma transitoria (16-18).

Estudios serológicos realizados por ELISA en nuestro grupo 11 años después de vacunación o sarampión, expuestos en el XVI Congreso Español de Pediatría en 1984 (Figura 4), confirman la persistencia de IgG específica y disminución de los títulos al 4.º año (19). Un nuevo estudio serológico con datos de hasta 15 años y aportados al XIX Congreso Internacional de Pediatría de París en 1989 muestran la persistencia de IgG específica (20).

La situación planteada por los niños alérgicos a huevo fue estudiada por MILLER en 1983 sobre 42 niños con una historia clínica sospechosa de alergia a huevo; la conclusión a la que llega es que en los casos de reacciones severas con la ingesta de huevo y pruebas cutáneas muy positivas hay que extremar las precauciones y realizar prueba cutánea con 0,02 ml. de una solución al 1 % de vacuna y si la papula + eritema es igual o superior a 5 mm. desaconsejar la vacunación (26).

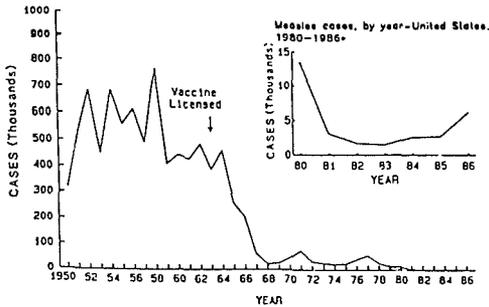


FIG. 1. Casos de Sarampión en U.S.A. Años 1950 a 1986

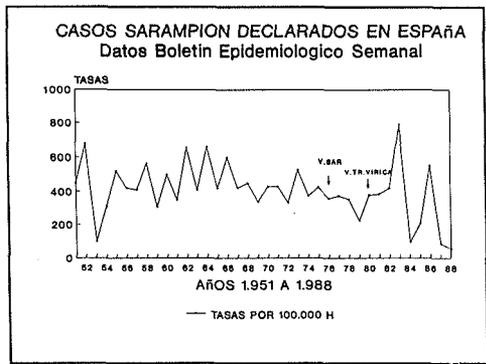


FIG. 2. Casos de Sarampión declarados en España

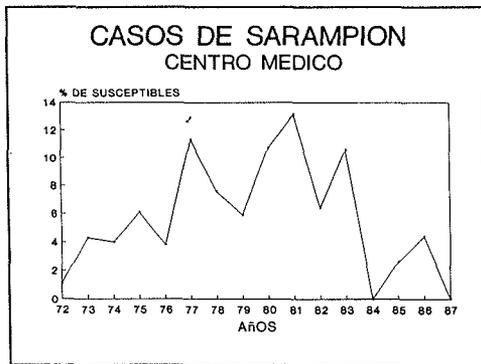


FIG. 3. Casos de Sarampión en nuestro Centro Médico (Madrid)

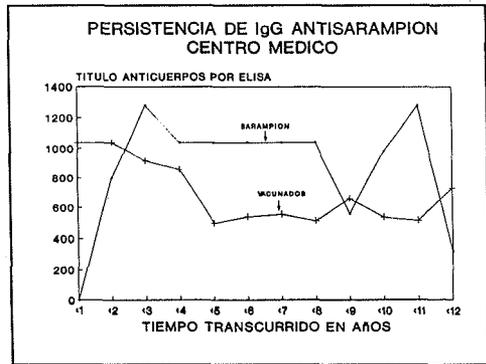


FIG. 4. Persistencia de los anticuerpos antisarampión de clase IgG (Datos del Centro Médico)

GREEBERG y BIRX en 1988 estudian 17 niños con edades entre 15 y 36 meses remitidos por tener una historia de probable alergia a huevo y ante la necesidad de vacunación consideran que sólomente debería vacunarse a aquellos en los que la prueba cutánea frente a vacuna fuese negativa aunque fuese positiva frente a huevo, siempre utilizando controles de positividad (histamina) y negatividad (sueño fisiológico) (27).

HERMAN realiza un estudio más completo en niños con reacción anafiláctica después de vacunación antisarampionosa y en los que existía IgE sérica frente a ovoalbúmina (OVA) y vacuna. En el mismo estudio incluyen niños con alergia a OVA con inmunidad demostrada en todos ellos; un grupo sin historia de alergia a huevo, test cutáneo positiva a OVA, prick o intradermo negativo frente a vacuna, IgE específica frente a OVA y no frente a vacuna; y otro grupo con historia clínica positiva, el prick o intradermo eran positivos así como IgE frente a vacuna y OVA (28). De ello se deduce la necesidad de valorar riesgos antes de la vacunación en estos niños.

La problemática suscitada tanto con los alérgicos a huevo como a antibióticos tipo neomicina o polimixina puede soslayarse con la utilización de la cepa EZ-19.

RUBEOLA

El aislamiento del virus de la Rubeola se consigue en 1962 de forma simultánea por WELLER y cols. en células amnióticas humanas y PARKMAN y cols. en el tejido renal del mono africano (29). En 1965 MEYER y cols. consiguen la primera vacuna (cepa HPV 77) y a partir de esta la HPV 77 DE 5 y la HPV 77 DK 12. Posteriormente en Bélgica se aísla la cepa CENDEHILL en

cultivo de riñón de mono y pases por células de riñón de conejo.

En 1969 se consigue la 3.^a cepa atenuada (WISTUR) por pases sucesivos en fibroblastos humanos (CDH) llamada RA 27/3 que tiene ventajas inmunológicas respecto a las demás al conseguir niveles de anticuerpos neutralizantes comparables a los del virus vivo y por inducir anticuerpos fijadores de complemento e IgA secretora en nariz semejante en intensidad y duración a los producidos por la enfermedad, condicionando la ausencia de reinfecciones en los vacunados con esta cepa (30, 31).

La epidemia de Rubeola en 1960 en USA se estimó en 12.500.000 casos, con 20.000 niños malformados y 11.000 abortos de gestantes afectadas (32). El inicio de la vacunación en 1969 con una tasa de Rubeola de 29/100.000 supuso 5 años después un descenso hasta el 6/100.000 (la mayoría de 15 o más años), y en la década de los 80 menos del 2/100.000 (33) (Figura 5). Los informes del ACIP publicados en 1984 indican una estimación de 934 casos de rubeola en USA y sólomente 4 casos de Síndrome de Rubeola Congénita (CRS) en 1983.

NOAH y FOWLE estudian en U. K. la susceptibilidad frente a la Rubeola de más de 1.300.000 mujeres de 15 a 44 años durante tres años encontrando que la tendencia de la susceptibilidad bajó del 4,2 % en 1984 al 3,0 % en 1986 debido al aumento del porcentaje de vacunación en niñas de 14 años (35). En cuanto a los niños españoles no vacunados, en 1983, el 14,2 % tenían inmunidad frente a Rubeola a los 3 años y el 40,9 % a los 7 años (6) y nuestros datos de 1988 indican un 9 % de padecimiento a los 3 años y un 30 % a los 7 años.

Referente a España con datos recogidos en el BES desde 1982 muestran un descen-

so lento en el número de casos declarados teniendo en cuenta la vacunación realizada a niñas de 11 años desde 1977 y la posibilidad de administrar la triple vírica desde 1981 (34) (Figura 6).

En nuestra experiencia la vacunación antirubeola alcanza al 98,7 % de los menores de 8 años y el 97,5 % de las niñas mayores de 10 años independientemente de vacunación anterior o enfermedad. Al coincidir la disponibilidad de la vacuna triple vírica con el inicio de vacunación a las niñas que cumplirían 11 años disminuyeron de forma evidente el número de casos con ausencia de enfermedad desde 1985 excepto el año 1986 con un 0,3 % sobre el total de susceptibles (Figura 7).

Valoraciones de dos modelos de vacunación alternativa como estrategia para la vacunación de la Rubeola, concluyen que bajo óptimas condiciones de administración y eficacia de la vacuna dará mejores resultados la inmunización en edad preescolar que la única vacunación a niñas de 14 años, pero si las condiciones no son óptimas es preferible la 2.ª opción (36).

Las recomendaciones de la ACIP publicadas en 1981 sobre vacunación y embarazo son las siguientes: a) El embarazo supone una contraindicación a la vacuna de la rubeola por el riesgo teórico de CRS, b) deben tomarse precauciones razonables para excluir de la vacunación a las embarazadas previa encuesta y explicando el

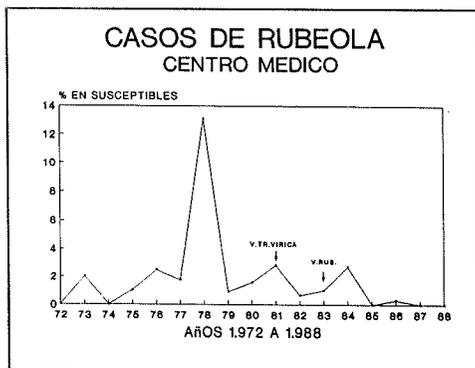
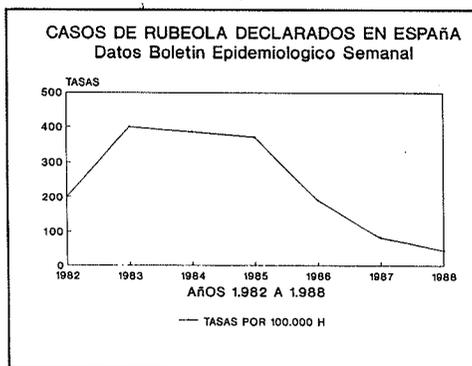
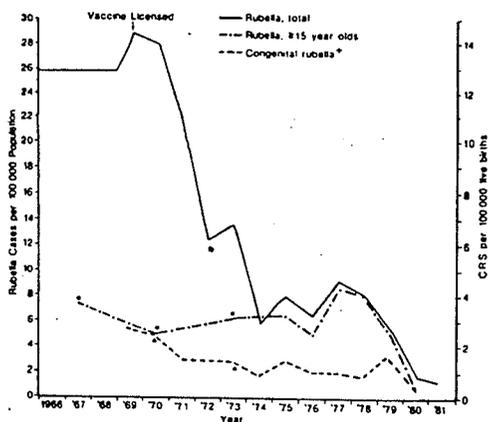


FIG. 5. Incidencia de Rubeola en U.S.A. Años 1966 a 1981

FIG. 6. Casos de rubeola en España

FIG. 7. Casos de rubeola en el Centro Médico (Madrid)

riesgo teórico al resto, c) si la vacunación ocurre en el embarazo el riesgo de malformaciones asociadas a la vacuna es tan pequeño como para ser desechado d) La vacunación de la rubeola durante el embarazo no debe ser una razón para recomendar rutinariamente la interrupción del embarazo (37). Posteriormente en 1984 expone el estudio de 216 niños nacidos de 214 embarazos de madres vacunadas entre 3 meses antes o después de la concepción, 94 con HPV-77, 119 con RA-27/3 y 1 de cepa ignorada. Ningún niño tuvo malformaciones relacionadas con infección congénita de rubeola y 4 niños tenían evidencia de infección subclínica (3 con HPV-77 y 1 con RA-27/3, (33, 38).

ENDERS realiza en Alemania un estudio sobre niños nacidos de madres vacunadas con las mismas conclusiones. Asociando los resultados de ambos trabajos calcula el riesgo teórico máximo de CRS en un 1,2 % (39).

La inmunidad adquirida por la vacunación persiste en niveles inferiores a los conseguidos después de la infección natural según valoraciones realizadas hasta 18 años después de la vacunación (40, 41). Sin embargo y a pesar de porcentajes cercanos al 100 % de seroconversión existen autores que insisten en la necesidad de estudios de seguimiento (4) por la sospecha de necesitar una primera dosis a los 15 meses a ambos sexos y otra en la adolescencia (42), recomendación que efectúan también otros autores como KRUGMAN y TARANGER (43, 44). La experiencia en Suecia supone la existencia de un 20 % de niños sin vacunar en la 1.ª administración y con una 2.ª dosis la población protegida se acerca al 95 % suficiente para romper la cadena epidemiológica y erradicar la enfermedad. Por otra parte la ausencia de IgG específica no condiciona necesariamente la falta de inmunidad ya que la revacunación en personas serológi-

camente negativas supone la aparición inmediata de IgG y no de IgM y además en contacto con el virus no padecen la enfermedad (45, 46).

PAROTIDITIS

En diciembre de 1967 se autoriza el uso de la primera vacuna antiparotídica en EE.UU. producida en cultivos tisulares de fibroblastos de embrión de pollo (cepa JERRY-LYNN), posteriormente se sintetiza en Japón la cepa URABE AM-9, siendo estas dos las más utilizadas. La cepa RUBINI obtenida en células diploides humanas se consigue mediante la atenuación del virus vivo después de aislamiento y pases en series de células diploides humanas WI-38, en huevos de gallinas libres de patógenos específicos y en células diploides humanas MRC-5. El virus atenuado se controló en células MRC-5 por la identidad, ausencia de gérmenes no deseados y por el potencial de crecimiento; las placas producidas en células vero eran más pequeñas que las placas producidas por las cepas primeramente citadas (47).

Todos los estudios serológicos efectuados con las diferentes cepas muestran una eficacia vacunal entre 90-100 % según diferentes autores (48-52). Las diferencias de la cepa Rubini frente a las otras dos son la ausencia de antibióticos y proteínas animales además de no existir diferencias estadísticamente significativas en el poder inmunógeno incluso a mitad de dosis (53).

Recientemente una nueva cepa vacunal, atenuada por adaptación y pases en cultivos de fibroblastos de embrión de pollo, denominada L-Zagred ha sido utilizada en Croacia con observaciones previas al ensayo, con escasas y leves reacciones vacunales y una seroconversión del 88-98 % de los vacunados. Durante un brote

epidémico la eficacia vacunal se calculó en un 97-100 % (54).

En 1988 se realizó un estudio en Dinamarca con los sueros de 2.520 niños entre 1 y 17 años de edad demostrando que los anticuerpos frente al virus de parotiditis fueron adquiridos a temprana edad; la mayor proporción entre los 4-5 años y el 90 % antes de los 15, con un 10 % de la población de jóvenes adultos daneses susceptibles a una infección de parotiditis (55).

Datos referentes a nuestra población infantil en 1983 indican la existencia de anticuerpos en el 25 % de los niños de 3 años y solamente un 40 % en los de 5 a 7 años, siendo por tanto susceptibles cerca del 60 % de los niños mayores de siete años (6). Nuestros datos de 1988 indican un 14 % de niños que ha padecido parotiditis a los 3 años, 54 % a los 7 años y 76 % a los 15 años.

La introducción de la vacuna en EE.UU. ha disminuido la tasa de padecimiento de parotiditis de 90-200/100.000 antes de 1967 a 7-10/100.000 después de 1970 (Figura 8) incrementando con el paso del tiempo los niños vacunados hasta un 50 % en los menores de 13 años y un 70-90 % de los niños en edad escolar en 1982. En este estudio efectuado en USA se calcula un ahorro del 86 % del costo en el caso de vacunados frente a los no vacunados (56).

Aunque en USA ha constituido un importante éxito el control de la Parotiditis después de la autorización en 1967 para vacunar frente a este virus, un relativo resurgimiento de la enfermedad durante el período 1986-87 ha motivado la duda acerca de la eficacia a largo plazo de la vacuna. Revisados los datos de control de enfermedad, información histórica de la distribución de la vacuna y recomendaciones para su uso, se comprobó que des-

de el inicio hasta la instauración rutinaria de la vacuna, con datos de gradual aceptación de la misma, transcurrió una década y sin embargo la incidencia de la enfermedad disminuyó durante este período de forma ostensible obteniéndose una inmunización relativamente baja de los niños entre 1967 y 1977 que son los actualmente comprendidos entre 10 y 19 años por lo que llegan a la conclusión de la necesidad de vacunarlos (57).

La ACIP en 1980 recomienda preferentemente la *vacunación rutinaria con MMR* en niños a partir de los 12 meses y vacunación de susceptibles a cualquier edad a menos que esté contraindicado (58).

Los resultados en España desde 1982 muestran una disminución importante de casos a partir de 1984 (Figura 9) pero debido a que la frecuencia de brotes epidémicos de parotiditis se calcula en nueve años, habrá que aplazar la valoración de la eficacia de la vacunación actual. El mismo razonamiento debe plantearse al valorar la eficacia de la triple vírica ya que si la eficacia vacunal para las tres enfermedades es similar las razones para justificar los brotes de sarampión no pueden ser las mismas que para valorar la disminución de rubeola y parotiditis por lo que habrá que esperar unos años para la valoración global.

En nuestra experiencia la disminución ha sido evidente desde el inicio de la vacunación triple vírica ya que el 98,2 % de los niños menores de 8 años han sido inmunizados. En 1986 comenzamos la administración de vacuna parotídica en los mayores no vacunados y esto motivó un porcentaje de enfermedad inferior al 0,5 % de los susceptibles desde 1987 (Figura 10).

La recomendación de vacunar con las tres cepas al mismo tiempo se basa en la facilidad de su administración, su menor costo y resultados similares a los que se

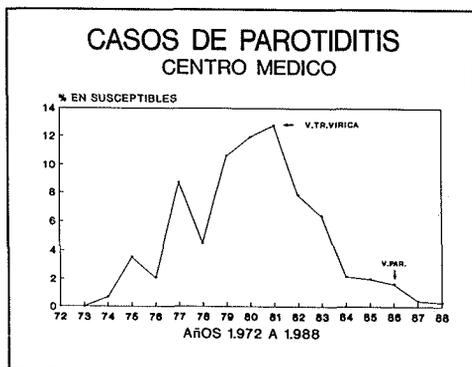
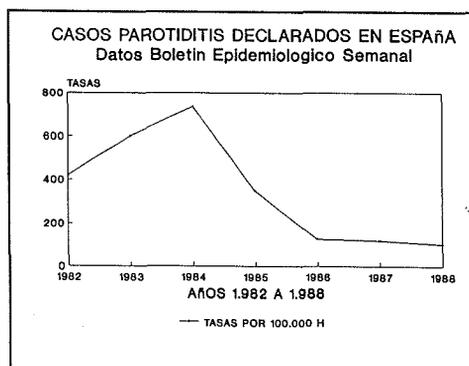
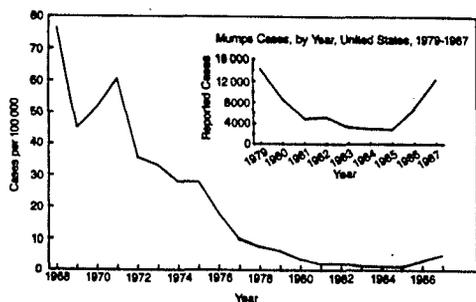


FIG. 8. Incidencia de Parotiditis en U.S.A. Años 1979-1987

FIG. 9. Casos de parotiditis en España

FIG. 10. Casos de parotiditis en el Centro Médico. (Madrid)

obtienen de forma individualizada (25, 4, 59, 60). Por otra parte la duda sobre la persistencia de inmunidad a largo plazo

haría aconsejable la administración de una segunda dosis de refuerzo con triple vírica y que podría coincidir con la pubertad.

BIBLIOGRAFÍA

1. ENDERS, J. F.; PEEBLES, T. C.: *Propagation in tissue cultures of cytopathogenic agents from patients with measles*. Proc. Soc. Exp. Biol. Méd. 1954; 86: 277.
2. KATZ, S. L.: *Simposio Internacional sobre Inmunización frente al Sarampión. Resumen y recomendaciones*. Pediatrics 1983; 15: 241-243.
3. BRUNELL, P. A.: *Measles Vaccine - One or Two Doses?*. Pediatrics 1988; 81: 722-4.
4. FAHLGREN, K.: *Two doses of MMR vaccine... sufficient to eradicate measles, mumps and rubella?*. Scand J. Soc. Méd. 1988; 16: 129-35.
5. MORGAN-CAPNER, P.; WRIGHT, J.; MILLER, C. L.; MILLER, E.: *Surveillance of antibody to measles, mumps, and rubella by age*. Br. Méd. J. 1988; 297: 770-2.
6. LARDINOIS, R.; CARRASCO, J. L.; ARROYO, M.: *Estimación de la población infantil con susceptibilidad conjunta a Sarampión, Rubéola y Parotiditis (1975-1984)*. Rev. Esp. Ped. 1985; 41: 353-9.
7. LENNON, J. L.; BLACK, F. L.: *Maternally derived measles immunity in era of vaccine-protected mothers*. J. Pediatr. 1986; 108: 671-6.
8. JENKS, P. J.; CAUL, E. O.; ROOME, A. P.: *Maternally derived measles immunity in children of naturally infected and vaccinated mothers*. Epidem Inf. 1988; 101: 473-6.
9. MARKOWITZ, L. E.; PREBLUD, S. R.; ORENSTEIN, W. A.; ROVIRA, E. Z.; ADAMS, N. C.; HAWKINS, C. E.; HINMAN, A. R.: *Patterns of transmission in measles outbreaks in the United States 1985-1986*. N. Engl. J. Med. 1988; 320: 75-81.
10. MARTÍN SALDAÑA, R.: *Eficacia clínica de vacuna antisarampionosa*. Tesina de Licenciatura. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca: 1985; p. 54.

11. Dirección General de Salud Pública. Bol. Epid. Sem. 1980; 1434: 161-3.
12. WHO. *Expanded programme on immunization*. Weekly Epidem Rec. 1981; 56: 9-16.
13. KRUGMAN, S.: *Present status of measles and rubella immunization in the United States: a medical progress report*. J. Pediatr. 1977; 90: 1-12.
14. KRUGMAN, S.: *Present status of measles, rubella and mumps immunization*. XVI International Congress of Pediatrics. Ed. Ballabriga et Gallart 1980; 24.
15. MILLER, C.: *Live measles vaccine: a 21 year follow up*. Br. M. J. 1987; 295: 22-4.
16. KRUGMAN, S.: *Further-Attenuated Measles Vaccine: Characteristics and Use*. Rev. Inf. Dis. 1983; 5: 477-81.
17. HARRISON, C.; STETLER, WALTER, A.; ORENSTEIN; ROGER, H.; BERNIER, HERMANN, K. L.; SIROTKIN, B.; HOPFENSBERGER, D.; SCHUH, R.; ALBRECHT, LIEVENS, A. W.; BRUNELL, P. A.: *Impact of Revaccinating Children Who initially Received Measles Vaccine Before 10 Months of Age*. Pediatrics 1986; 77: 471-6.
18. LINNEMAN, C. C.; DINE, M. S.; ROSELLE, G. A.; ASKEY, P. A.: *Inmunidad frente al Sarampión después de la revacunación. Resultado observado en niños vacunados antes de los diez meses de edad*. Pediatrics (ed. esp.) 1982; 13: 216.
19. MARTÍN SALDAÑA, R.; LASO BORREGO, M. T.: *Inmunidad frente al Sarampión. Estudio serológico*. XVI Congreso Español de Pediatría, 1985; Libro de Comunicaciones: 20.
20. MARTÍN SALDAÑA, R.; MARTÍN LASO, M. A.: *Persistencia de anticuerpos específicos antisarampión. Estudio serológico*. 1989; XIX International Congress of Pediatrics. 1989; Libro de Resúmenes: 288.
21. WHITTLE, H. C.; MANN, G.; ECCLES, M.; O'NEILL, K.; JUPP, L.; HANLON, P.; HANLON, L.; MARSH, V.: *Effects of dose and strain of vaccine on success of measles vaccination of infants aged 4-5 months*. Lancet 1988; 1: 963-6.
22. SABIN, A. B.; ARECHIGA, A. F.; DE CASTRO, J. F.; SEVER, J. L.; MADDEN, D. L.; SHEKARCHI, I.; ALBRECHT, P.: *Successful immunization of children with and without maternal antibody by aerosolized measles vaccines (part. I)*. J. Amer Med. Ass. 1983; 249: 2651-62.
23. KHANUM, S.; GARELICK, H.; UDDIN, N.; MANN, G.; TOMKINS, A.: *Comparison of Edmonston-Zagreb and Schwarz strains of measles vaccine given by aerosol or subcutaneous injection*. Lancet 1987; 150-3.
24. SABIN, A. B.; ARECHIGA, A. F.; DE CASTRO, J. F.; ALBRECHT, P.; SEVER, J. L.; D. L.; SHEKARCHI, I.: *Successful immunization of children with and without maternal antibody by aerosolized measles vaccines (part. II)*. J. Amer. Med. Ass. 1984; 251: 2.663-71.
25. WEGMANN, A.; GLÜCK, R.; JUST, M.; MISCHLER, R.; PAROZ, P.; GERMANIER, R.: *Comparative study and evaluation of further attenuated, live measles vaccines alone and in combination with mumps and rubella vaccines*. Develop Biol Standard 1986; 65: 69-74.
26. MILLER, J. R.; ORGEL, H. A.; MELTZER, E. O.: *The safety of egg-containing vaccines for egg-allergic patients*. J. Allergy Clin Immunol (USA) 1983; 71: 568-73.
27. GREENBERG, M. A.; BIRX, D. L.: *Safe administration of mumps-measles-rubella vaccine in egg-allergic children*. J. Pediatr. 1988; 504-6.
28. HERMAN, J. J.; RADIN, R.; SCHNEIDERMAN, R.: *Allergic reactions to measles vaccine in patients hypersensitive to egg proteins*. J. Pediatr. (USA) 1983; 102: 196-9.
29. MEYER, H. M.; HOPPS, H. E.; PARKMAN, P. D.; ENNIS, F. A.: *Control of measles and rubella through use of attenuated vaccines*. AJCD 1978; 70: 128.
30. FOGEL, A.; GERICHTER, G. B.; BARNER, B.; HANDSHER, R.; HEEGER, E.: *Response to experimental challenge in persons immunized with different rubella vaccines*. J. Pediatr. 1978; 92: 26.
31. LERMAN, S. J.; BOLLINGEN, M.; BRUNKEN, J. M.: *Valoración clínica y serológica de las vacunas del Sarampión, parotiditis y rubeola (KPV 77 DE y RA 27/3) utilizados de forma simple y combinada*. Pediatrics (ed. esp.) 1981; 12: 27.
32. Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia. Rubella Surveillance Report n.º 1, June, 1969.
33. *Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee*. Rubella prevention. Morbid Moratl Wkly Rep. 1984; 33: 301-18.
34. Vigilancia epidemiológica del Sarampión, Rubéola y Parotiditis en España. Bol. Epid. Sem. 1988; 1822: 1-2.
35. NOAH, N. D.; FOWLE, S. E.: *Immunity to rubella in women of childbearing age in the United Kingdom*. Br. Med. J. 1988; 297: 1.301-4.
36. KONX, E. G.: *Strategy for Rubella Vaccination*. Int. J. Epid. 1980; 9: 13-23.
37. *Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee*. Rubella prevention. Morbid Moratl Wkly Rep. 1981; 30: 37-42.
38. BART, S. W.; STEILER, H. C.; PREBLUD, S. R.; WILLIAMS, N. M.; ORENSTEIN, W. A.; BART, K. J.; HINMAN, A. R.; HERRMANN, K. L.: *Fetal risk Associated with Rubella Vaccine: An Update*. Rev. Infect Dis 1985; 7: 95-102.

39. ENDERS, G.: *Rubella Antibody Titers in Vaccinated and Nonvaccinated Women and Results of Vaccination During Pregnancy*. Rev. Infect. Dis. 1985; 7: 103-7.
40. O'SHEA, S.; BEST, J. M.; BANATVALA, J. E.: *Persistence of rubella antibody 8-18 years after vaccination*. Br. Med. J. 1984; 288: 1.043.
41. PLOTKIN, S. A.; BUSER, F.: *History of RA-27/3 Rubella Vaccine*. Rev. Infect. Dis. 1985; 7: 77-8.
42. FORSTER, J.: *Rubella vaccination*. Eur. J. Pediatr. 1988; 147: 570-3.
43. KRUGMAN, S.: *Vacunación frente a la Rubeola. Estado presente y perspectivas futuras*. Pediatrics (ed. esp.) 1980; 9: 399.
44. TARANGER, J.: *Effect of rubella vaccination programme in schools on rubella immunity in a general practice population*. Br. M. J. 1982; 284: 977.
45. ROBINSON, R. G.; DUDENHOEFFER, F. E.; HOLROYD, H. J.; BAKER, L. R.; BERSTEIN, D. I.; CHERRY, J. D.: *Rubella immunity in older children*. J. Pediatr. 1982; 101: 188.
46. BUTLER, A. B.; SCOTT, P. M.; SCHYDLOWER, M.; LAMPE, R. M.; SCHWAB, J. A.; MUELENAER, A. A.: *The immunoglobulin response to reinmunization with rubella vaccine*. J. Pediatr. 1981; 99: 531.
47. GLÜCK, R.; HOSKINS, J. M.; WEGMANN, A.; JUST, M.; GERMANIER, R.: *Rubini, a new, live attenuated mumps vaccine virus strain for human diploid cells*. Develop Biol. Stand. 1986; vol. 65: 29-35.
48. ISOMURA, S.; MIYAZU, M.; NAGAL, H.; NARUSE, H.; SHIBATA, M.; ICHIKAW, T.; SUZUKI, S.: *Studies on live attenuated mumps vaccine. III. Long term follow-up study on the efficacy of biken vaccine*. Biken J. 1983; 25: 63-9.
49. CHRISTENSON, B.; HELLER, L.; BÖTTIGER, M.: *The immunizing effect a reactogenicity of two live attenuated mumps virus vaccines in Swedish schoolchildren*. J. Biol. Stand. 1983; 11: 323-331.
50. SULLIVAN, K. M.; HALPIN, T. J.; MARKS, J. S.; KIM-FARLEY, R.: *Effectiveness of Mumps Vaccine in a School Outbreak*. Am. J. Dis. Child. 1985; 139: 909-12.
51. KIM-FARLEY, R.; BART, S.; STETLER, H.; ORENSTEIN, W.; BART, K.; SULLIVAN, K.; HALPIN, T.; SIROTKIN, B.: *Clinical mumps vaccine efficacy*. Am. J. Epidemiol. 1985; 121: 593-7.
52. ANDRE, F. E.; PEETERMANS, J.: *Effect of simultaneous administration of live measles vaccine on the «take rate» of live mumps vaccine*. Dev. Biol. Stand. 1986; 65: 101-7.
53. JUST, M.; BERGER, R.; GLÜCK, R.; WEGMANN, A.: *Feldversuch mit ein neuartigen Humandiploidzellvakzine (HDCV)*. Schweiz Med. Wschr. 1985; 115: 1.727-30.
54. BECK, M.; WELSZ, R.; MESKO, M.; RADMAN, V.; JUZBASIC, M.; RAJNINGER, M.; PRISLIN, M.; DOBROVSAK, V.; SMERDEL, S.; STAINER, D. W.: *Mumps vaccine L-Zagred, prepared in chick fibroblats. I. Production and field trials*. J. Biol. Stand. 1989; 17: 85-90.
55. GLIKMANN, G.; PETERSEN, I.; MORDHORST, CH.: *Prevalence of IgG-anti bodies to mumps and measles virus in non-vaccinated children*. Dan. Med. Bull. 1988; 35: 185-7.
56. KOPLAN, J. P.; PREBLUD, S. R.: *A benefit-cost analysis of mumps Vaccine*. AJDC 1982; 136: 362-4.
57. COCHI, S. L.; PREBLUD, S. R.; PRENSTEIN, W. A.: *Perspectives on the relative Resurgence of Mump in the United States*. AJDC 1988; 142: 498-507.
58. *Immunization Practices Advisory Committee: Mumps vaccine*. MMWR 1980; 29: 87-88, 93-94.
59. ROBERTSON, C. M.; BENNETT, V. J.; JEFFERSON, N.; MAYON-WHITE, R. T.: *Serological evaluation of a measles, mumps and rubella vaccine*. Arch. Dis. Child. 1988; 63: 612-6.
60. BERGER, R.; JUST, M.; GLUCK, R.: *Interference between strains in live virus vaccine I: combined vaccination with measles, mumps and rubella vaccine*. J. Biol. Stand 1988; 16: 269-73.