

AVANCES EN LA VACUNACION CONTRA SARAMPION

* Dra. Julia Méndez de Inocencio, * Dr Joseph A. Bellanti, ** Dr. José Huerta López

* Immunology Center, Georgetown University Medical Center, Washington DC

** Servicio de Alergia Instituto Nacional de Pediatría México DF

RESUMEN

El sarampión es una enfermedad inmunosupresora, con múltiples complicaciones, de distribución universal, que ocasiona de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) más de un millón de muertes de niños por año, con una trascendencia social importante.

Existen muchas preguntas respecto de cuando vacunar a los niños contra el sarampión. Por lo que este artículo, trata de sintetizar los puntos más prácticos de la gran cantidad de investigaciones al respecto, lo que ayudará a comprender y tomar decisiones a los médicos en general.

La reciente caracterización molecular de los virus de sarampión, da la posibilidad de identificar la vía de transmisión del virus, endémico o importado, en diferentes tiempos y lugar determinado. Esto ayudara en diferentes aspectos, de evaluación como son: la efectividad de los programas de vacunación y la presentación de casos de sarampión. Esto confirmara que se trata de una epidemia o casos importados y servirá para llevar a cabo las vacunaciones masivas, etc.

Así también hay que tomar en cuenta que los pocos estudios de serología para sarampión reportan que la seropositividad de la población puede estar baja y también que los niños desde los 9 meses de edad pueden ser susceptibles de padecer sarampión. Con lo que se hace necesario la realización de más estudios de este tipo pues el estado de seropositividad para anticuerpos de sarampión difieren de acuerdo a los esquemas de vacunación y características de cada población.

Otro de los aspectos importantes es saber que si se vacunan a los niños a edad muy temprana o con anticuerpos maternos adquiridos pasivamente, pudieran no producir sus propios anticuerpos y esto dejaría un grupo de niños susceptibles de padecer la enfermedad. Así también se esta revalorando las edades de vacunación de los niños debido al aumento en el numero de madres vacunadas.

Por otro lado los avances en cuanto a nuevas vías de vacunación como es la de las mucosas la cual incluye la vacunación por aerosol esta demostrando que tiene muchas ventajas en relación a la vía subcutánea, con menos riesgos y mayores beneficios. Con lo que tal vez en poco tiempo se generalizara, siendo posible la erradicación del sarampión, como lo propone la OMS.

Correspondencia: Dra. Julia Méndez de Inocencio
Kober-Cogan Bldg, Room 317 Washington, DC 20057 USA
E-mail: jmendezi@aol.com

ABSTRACT

Measles is a disease with immunosuppressive features, with high social impact which is characterized by a universal distribution and kills more than a million children a year, according to the World Health Organization (WHO), with a high social impact.

Several questions remaining, regarding the age and timing of vaccination, of children with measles vaccine. This article will address several areas of research which have practical significance to the practicing physicians and those interested to the care and well being of infants and children. The recent molecular characterization of the measles virus, rise to the possibility to identify the transmission route of the virus that could be endemic or imported, depend of the time and specific place.

This methodology will help to evaluate aspects such as: the affectivity of the vaccination programs and the measles cases presentation. The Public Health personnel, will be able to confirm if is an epidemic measles or imported cases of the disease, helping them to take the decision when is necessary a massive vaccination, etc.

We should take in consideration that there few serology research studies for measles, and those reported that the seropositivity to measles in some populations could be low. Other aspect to consider is that the young infants at the age of 9 months can be susceptible to be infected with measles. We conclude that is necessary to conduct more of these type of studies to determine the seropositivity to measles antibodies, since they can be different depending of the vaccination schemes and the characteristics in each population.

Another important aspect is have in mind that vaccinating a child in early age or with maternal antibodies passed passively from the mother, can eliminate the possibility for the child to create his own antibodies and have a susceptible group to be infected with measles disease. Also researchers are reevaluating the age of vaccination in children from measles vaccinated mothers.

In the other hand the newest vaccination routes research, such is the mucosal route, including the aerosol measles vaccinations is demonstrating to have more advantages and less risks than the subcutaneous route. Probably the implementation of this technique will be widespread, making the eradication of measles possible, as the WHO is proposing.

INTRODUCCION

El sarampión es una enfermedad infecciosa, viral, extremadamente contagiosa, común en niños de entre 3 y 10 años, aguda, de duración limitada. Se caracteriza por presentar fiebre elevada, cuadro catarral, conjuntivitis y la aparición de un exantema maculo-papuloso generalizado en la piel. Las manchas de Koplik preceden en un 50-80% de los casos y son lesiones de 1-2 mm en la cara interna de las mejillas, en forma de puntos blancos rodeados de un eritema a la altura del 2do. molar, aceptadas como signo patognomónico.

Frecuentemente se complica con infección del oído medio y/o bronconeumonía y ocasionalmente encefalitis, que puede causar la muerte o dejar serios problemas neurológicos. Así como puede producir queratitis sarampionosa en los casos de desnutrición, pues predispone a la súper infección corneal por Herpes Simplex. Una de las complicaciones a largo plazo que puede alcanzar 7 a 10 años después es la Panencefalitis Esclerosante Subaguda.

El contagio se produce por tener contacto directo con el enfermo a través de sus secreciones respiratorias y probablemente también por el aire desde 2 a 5 días antes de la aparición de la erupción, hasta 4 días después de ésta. Pueden enfermarse de sarampión todos aquellos que no lo hayan padecido o que no hayan sido vacunados después de los quince meses de edad, así como los niños muy pequeños que no tengan anticuerpos transmitidos pasivamente por la madre.

En un estudio realizado en 134 niños de Sri Lanka llevado a cabo por Gunawardena S y col., se encontró que la mayoría de los niños fueron susceptibles de padecer infección por sarampión a la edad de 9 meses. En otro estudio realizado en 1992 en México por el Dr. Sepúlveda y col. acerca de la serología en la población —

mexicana se encontró que existe un 76.2% de positividad para anticuerpos para sarampión, demostrándose que el mayor riesgo de padecer la enfermedad es el tener un antecedente vacunal negativo.

El sarampión es una enfermedad inmunosupresora que puede causar complicaciones tales como plaquetopenia, complicaciones respiratorias, neurológicas y que son más comunes y severas en niños con desnutrición. Por todo lo anterior no se debe considerar al sarampión como una enfermedad benigna. La OMS estima que hay 45 millones de casos de sarampión con cerca de 800 000 muertes anualmente.

El virus del sarampión, es un virus del genero Morbillivirus, de la familia Paramyxoviridae que solo infecta a humanos y primates. Este tiene una nucleocapside helicoidal en el virión que contiene RNA de cadena sencilla.

El estudio del genoma del virus de sarampión silvestre, ha servido para su caracterización. El análisis de los genes se ha enfocado principalmente a los que codifican para las proteínas H y N.(Tabla 1)

Tabla 1.

Proteínas del genoma del virus de sarampión

Genoma del virus de sarampión consiste de 15, 894 nucleótidos	
Codifica para:	
Seis proteínas estructurales	Nucleoproteínas N Fosfoproteínas Matriz Fusión Hemaglutinina (H) Proteína Grande
Dos proteínas no estructurales	C V

En años anteriores no se podía diferenciar si los casos de sarampión eran importados o parte de una epidemia. No es sino hasta recientemente que se ha descrito la caracterización molecular de los virus de sarampión, lo que es una herramienta importante en el rastreo de los casos de sarampión. Estos estudios han dado la posibilidad de identificar la vía de transmisión del virus. Así también sirve para observar el cambio en los genotipos virales del sarampión en diferentes tiempos en un lugar determinado y también para valorar la efectividad de los programas de vacunación.

En el caso del hemisferio Americano las infecciones por sarampión han sido controladas excelentemente debido a los agresivos programas de vacunación. En el caso de los EU se ha eliminado el virus de sarampión de transmisión endémica.

Es recomendable que los países que deseen eliminar el sarampión, deberán coleccionar muestras apropiadas para el aislamiento del virus, lo cual también es recomendable en las situaciones de epidemias. Es decir llevar una buena vigilancia epidemiológica antes de tomar medidas aceleradas, para estudiar los patrones de los genotipos antes y después de las campanas de vacunación. La OMS a través de sus cadenas de laboratorio que estudian el sarampión hace posible la tipificación y el diagnóstico serológico.

Los análisis secuenciales han mostrado que todas las diferentes vacunas de sarampión son representativas del genotipo A, incluyendo las dos derivadas de la original Edmonston aislada en 1954 (por Ej. Moraten, Schwarz, Edmonston-Zagreg, AIK-C), así como las derivadas del virus silvestre aislado durante los 1950s y 1960s en China y Japón. Esto sugiere que los virus que se aislaron durante la amplia distribución en la era previa a la vacunación, fueron de genotipo A, debido a que era más fácil que el resto de los demás virus, su aislamiento, en sistemas de cultivo celular, disponibles en ese tiempo.

Una pequeña porción de niños que reciben la vacuna de sarampión pueden presentar rash y fiebre dentro de los primeros 10 a 14 días después de la vacunación. Durante los brotes de sarampión, la vacuna de sarampión es distribuida para ayudar a controlar el brote y en estas situaciones las reacciones por la vacuna pueden ser equivocadamente clasificadas como casos de sarampión. Debido a que no existen métodos serológicos que ayuden a distinguir entre la inmunidad inducida por la vacunación o la enfermedad, la caracterización molecular del virus aislado, provee un buen método para distinguir estos casos.

Actual descripción de la distribución global del virus del sarampión del tipo endémico

Genotipo	Países con sarampión endémico o frecuentes brotes epidémicos, o países identificados como la fuente de casos importados 1995-2001.
B3	Nigeria, Gana, Kenia, Sudan, Congo, Republica Democratica del Congo, Gambia, Camerun
C2	Moroco, Republica Checa, Alemania, Dinamarca, Luxemburgo, España
D2	Sudafrica, Zambia
D3	Japón, Taiwan, Filipinas <u>a</u>
D4	India, Paquistán, Iran, Kenia, Zimbabwe, Namibia, Sudafrica, Rusia, Etiopia
D5	Japón, Tailandia
D6	Rusia, Brasil, Argentina, Bolivia, Italia, Turquía, Alemania, Polonia, República Dominicana, Luxemburgo, España
D7	Alemania, España
D8	Etiopia, Nepal, India
d9 <u>b</u>	Indonesia, Venezuela
G2	Indonesia, Malasia
g3 <u>b</u>	Timor del Este, Indonesia
H1	China, Corea
H2	Vietnam
	<u>a</u> Identificado como fuente de virus importado solamente. <u>b</u> Nuevo genotipo propuesto, pendiente de aislamiento de la capacidad antigénica de referencia

Tomado y traducido de: Update on the Global Distribution of Genotypes of Wild Type Measles Viruses. Paul A. Rota and William J. Bellini. Infect Dis 2003; 187(Suppl

Cuando se recomienda vacunar a los niños por primera vez?

Debido a la alta morbilidad en los niños pequeños por sarampión, en el caso de los EUA, se ha dado la vacuna entre los 12 y 15 meses de edad, para minimizar el paso de anticuerpos maternos y así alcanzar alta seroprevalencia, sin embargo existe el dilema en aquellas madres que no padecieron la enfermedad y que su inmunidad fue adquirida por la vacunación. Los hijos de estas madres pueden perder la inmunidad pasiva dada por la madre antes de los 12 meses, dejando a niños susceptibles para padecer la infección.

En estudios realizados por Gans y col en California, encontraron que la inmunidad humoral (inmunoglobulinas o linfocitos B) es deficiente en niños de 6 meses de edad, aún en aquellos que no tuvieron anticuerpos maternos para sarampión, adquiridos pasivamente.

Así también aparentemente la inmunidad celular (linfocitos T) a la edad de 6 meses parece estar disminuida de acuerdo a otro de los estudios hechos por el mismo Gans y col en 1999.

La inmunidad celular para la infección y vacunación por sarampión puede estar limitada en niños pequeños comparada con la de los adultos como resultado de la disminución en la producción de IFN-gamma e IL12 menos efectivos como respuesta a los anticuerpos para sarampión. Es decir las células T de los niños menores de 12 meses estuvieron injertadas con anticuerpos para sarampión a pesar de la presencia de anticuerpos pasivos, pero sus respuestas adaptativas fueron limitadas comparadas con la de los adultos.

Concluyéndose que en los niños de 6 meses de edad tuvieron respuestas humorales limitadas para vacunas de paramixovirus, mientras que la inmunidad celular fue equivalente a la de niños mayores.

Por otro lado la respuesta en aquellos vacunados entre los 9 y 12 meses respondieron

bien a la vacunación con sarampión. Lo cual indica que la maduración de la respuesta inmune para sarampión, puede ocurrir durante el primer año de vida, afectando la inmunogenidad para la vacuna de sarampión.

En un estudio realizado en 134 niños de Sri Lanka se encontró que la mayoría de los niños fueron susceptibles de padecer infección por sarampión a la edad de 9 meses, por lo que ellos recomiendan vacunar a los niños a la edad de 9 meses.

IMPACTO MUNDIAL DE LA VACUNACIÓN

Las vacunas antisarampionosas mejoradas, las estrategias de vacunación y la supervisión global intensificada han tenido un gran efecto sobre la incidencia de sarampión en los últimos veinte años. Antes, se producían 130 millones de casos por año con cerca de 7 a 8 millones de muertes. Gracias a la vacunación y a una cobertura promedio del 80% de todos los infantes menores de un año, se evitan un millón de muertes relacionadas con el sarampión al año.

En los Estados Unidos, se informó un promedio de 503.282 casos de sarampión entre 1958 y 1962, de los cuales 432 resultaron fatales. La incidencia del sarampión y la cantidad de muertes relacionadas con esta enfermedad comenzaron a declinar en 1965, tendencia que continuó en los 33 años siguientes, salvo durante las epidemias de 1970-72, 1976-78 y 1989-91. En 1998, se informaron sólo 89 casos de sarampión, y ninguna muerte. Se demostró que todos los casos de 1998 eran importados (69), o se consideraron como tales.

Los beneficios de la vacuna antisarampionosa también se manifestaron en una reducción de la cantidad de complicaciones neurológicas. En Francia, la cantidad de casos de encefalitis se redujo de 50 al año antes de la vacunación a 33 por 545.000 casos de sarampión informados en 1987. Además, la incidencia de la panencefalitis esclerosante subaguda de Van Bogaert, que se produce 5 a 10 años después de

la infección y siempre resulta fatal, también declinó de 28 casos en 1990 a menos de 5 casos anuales desde 1990.

Vacunación de sarampión en aerosol.

El Dr. Albert Sabin, hace aproximadamente 20 años predijo que la vacunación para sarampión en aerosol provee un más efectivo, menos costoso y más seguro método de inmunización, que la vía subcutánea tradicional. Los estudios iniciales fueron hechos en aproximadamente 4 millones de niños mexicanos en los años 1983-1984 con excelentes resultados, demostrando la efectividad e la vacuna, así también sugirió que era un método ideal de vacunación masiva principalmente en países en desarrollo. Dando ventajas con el aerosol, como son, el evitar infecciones transmitidas por la sangre debido a jeringas contaminadas, o reusadas como es la hepatitis, y el SIDA. Así también ofrece la ventaja de que la vacunación con la vacuna de sarampión en aerosol puede ser efectiva en niños desde los 6-7 meses de edad, que es en la edad donde el mayor número de muertes por sarampión ocurre. Otra de las ventajas fue que se ha demostrado una mayor superioridad en la efectividad de vacunas de sarampión preparadas en cultivos de células diploides humanas siendo una de las mejores la cepa Edmonston-Zagreb.

Estudios previos de varias rutas de vacunación para sarampión, las cuales han sido recopiladas en la revisión hecha por la Dra. Cutts y col, han reportado que la vía del aerosol tiene varias ventajas importantes, comparada con la vía subcutánea

- Buena aceptación del público
- Bajo costo
- No invasiva
- Da buena respuesta serológica primaria
- Da buena respuesta de refuerzo
- Parece no ser afectada por los anticuerpos séricos adquiridos trasplacentariamente, por lo que permite una exitosa vacunación en niños pequeños (4-6 meses de edad)

México con sus estudios presentados en Ginebra ante la OMSS, a través de Salud Pública de México, durante los últimos 20 años, se ha convertido en uno de los pioneros expertos a nivel mundial en el uso de la vacuna de sarampión en aerosol.

En un estudio que será publicado en la revista Vaccine, donde el Dr. Bellanti y su grupo en colaboración con Salud Pública de México presentan 50 niños revacunados a la edad de 6-7 años, se ha mostrado que los niveles de protección son mucho mas significativos en las mucosas (secreciones nasales) y en suero con la vacuna en aerosol que la administrada por vía subcutánea. Lo que hace más probable alcanzar la meta de erradicación del sarampión.

Debido a que se evitan un millón de muertes por año gracias a la vacuna antisarampionosa. El objetivo final de la vacunación es la erradicación de la enfermedad. En 1998, un comité de expertos de la OMS estableció el objetivo de erradicar el sarampión para el 2007.

CONCLUSION

El decidir cuando realizar la primovacuna contra sarampión, deberá llevarse a cabo tomando en cuenta los siguientes puntos: la edad del niño, que como se menciona anteriormente a los 9 meses aparentemente se inicia la pérdida de los anticuerpos maternos del niño que fueron pasados en forma pasiva por la madre. Así también se deberá considerar la madurez del sistema inmune para responder a la vacunación contra sarampión, que coincide a los 9 meses en que inicia su madurez, por lo que no se recomienda vacunar antes de esta edad.

En forma general, deberá de conocerse que el rango de edad para la primovacuna, dependiendo de las circunstancias de cada población, es de entre los 9 y 15 meses de edad.

El primer refuerzo de la vacunación es para captar los casos que no crearon anticuerpos, por diferentes causas, como es el fallo del método de vacunación, o que no recibieron a la edad indicada primovacunación y tienen anticuerpos protectores, encontrándose los niños susceptibles de padecer el sarampión.

Debido a la mayor probabilidad de contraer la enfermedad en los países en desarrollo, el refuerzo es a los 6-7 años y en los desarrollados entre los 12 a 15 años. Los hijos de madres vacunadas contra sarampión, es un grupo que continua creciendo y que se esta evaluando para determinar la edad mas adecuada de vacunación. También se debe tomar en cuenta la seropositividad de cada población y las edades de esta.

En la presentación de casos, la reciente descripción hecha por biología molecular de las diferentes cepas de sarampión, sirven para valorar si se trata de casos importados o endémicos, lo cual guiará a Salud Pública de cada país a tomar decisiones de vacunar en forma local o masiva a la población.

La valoración de nuevas rutas de vacunación continua siendo explorada desde hace más de 20 años, y en el caso de la vacunación para sarampión en aerosol, ha demostrado tener más beneficios y menos riesgos. La vacuna en aerosol al ser administrada por la misma vía de entrada del virus del sarampión, parece tener la ventaja de evitar padecer la enfermedad, y también evitar el estado de portador sano. Con lo anterior se hace más fácil la erradicación del sarampión en el mundo.

REFERENCIAS

1. Stalkup JR, MD. Dermatologic Clinics 2002;20:2. A review of measles virus Update on the global distribution of genotypes of wild type measles viruses. Rota PA - J Infect Dis 2003; 187(1): S270-6.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Progress toward interrupting indigenous measles transmission, region of the Americas, January-November 2001. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001; 50:1133.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Measles United States, 1999. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2000; 49:55760.
4. Biellik R, Madema S, Taole A, et al. First 5 years of measles elimination in southern Africa, 1996-2000. Lancet 2002; 359: 156468.
5. Expanded Programme on Immunization. Measles control. Geneva: World Health Organization, 1992:134 (WHO/EPI/GEN/92.3).
6. Gans HA; Arvin AM; Galinus J; Logan L; DeHovitz R; Maldonado Y. Deficiency of the humoral immune response to measles vaccine in infants immunized at age 6 months. JAMA 1998; 280(6): 527-32.
7. Gans HA et al. IL-12, IFN-gamma, and T cell proliferation to measles in immunized infants. J Immunol 1999;162(9): 5569-75.
8. Gans H; Yasukawa L; Rinki M; DeHovitz R; Forghani B; Beeler J; Audet S; Maldonado Y; Arvin AM. Immune responses to measles and mumps vaccination of infants at 6, 9, and 12 months. Gans H et al. J Infect Dis 2001; 184(7): 817-26.
9. Gunawardena S; Bandaranayake V. Seroconversion rate following measles vaccination. Ceylon Med J - 01-Sep-2000; 45(3): 107-9.
10. Fernandez de Castro J, Kumate-Rodriguez J, Sepulveda J, Ramirez-Isunza JM, Valdespino-Gomez JL. La vacunación antisarampionosa en Mexico por el metodo de aerosol. Salud Publica Mex 1997;39:53-60.
11. Bellanti JA, Zeligs BJ, Mendez de Inocencio J, Omidvar BM, Omidvar J, Awasum M. Alternative routes of immunization for prevention of infectious diseases: a new paradigm for the 21st century. Allergy Asthma Proc 2001; 22:173-6.
12. Cutts FL, Clements CJ, Bennett JV. 1997. Alternative routes of measles immunization: A review. Biologicals, 25: 323-338.
13. Sabin AB, Flores AA, Fernandez de Castro J, Sever JL, Madden D., Shekarchi I, Albrecht P. 1983. Successful immunization of children with and without maternal antibody by aerosolized measles vaccine. J. Am. Med. Assoc. 249:2651-2652.
14. Sabin B.A., Flores A.A., Fernandez de Castro J., Albrecht P., Sever I., Shekarchi J. 1984. Successful immunization of infants with and without maternal antibody by aerosolized measles vaccine. J. Am. Med. Assoc. 251:2363-2371.
15. Fernandez de Castro J, Kumate J. 1990. The vaccination against measles in Mexico and America, advances in the immunization via aerosol. Bol. Med. Hosp. Inf. Mex. 47:449-461.
16. Fernandez-de Castro, J.F., Kumate-Rodriguez, J., Sepulveda, J., Ramirez-Isunza, J.M., Valdespino-Gomez, J.L. 1997. La vacunación antisarampionosa en Mexico por el metodo de aerosol." Salud Publica de Mexico 39: 53-60.
17. Jayakaran, S., Halset, N.A., Boulos, R., Holt, E., Farrell, D., Albrecht, P., Brutus, J.R., Adrien, M., Andre, J., Chan, E., Kissinger, P., Boulos, C. 1991. Successful immunization of infants at 6 months of age with high dose Edmonston-Zagreb measles vaccine." Ped. Inf. Dis. J. 10: 303-11.
18. Whittle, H.C., et al. 1998. Effects of dose and strain of vaccination success of Measles vaccination of infants aged 4-5 months. Lancet. 30 April:963-66.
19. Amler, R.W., Orenstein, W.A., Bart, K.J. 1984. The immune response to aerosolized measles vaccine. JAMA, 251: 2408.
20. Morley, D.C. 1983. Measles vaccines by aerosol: eradication this century? Trop. Doctor 13: 90.
21. Gans, H.A., et al. 1998. Deficiency of the humoral immune response to measles vaccine in infants immunized at age 6 months. JAMA. 280: 527-32.
22. Maldonado, Y.A., et al. 1995. Early loss of passive measles antibody in infants of mothers with vaccine-induced immunity. Pediatrics. 96: 447-50.
23. Moldoveanu, Z., Clements, M.L., Prince, S.J., Murphy, B.R., Mestecky, J. 1995. Human immune responses to influenza virus vaccines administered by systemic or mucosal routes. Vaccine 13:1006-1012.
24. Haneberg, B., Dalseg, R., Wedege, E., Hoiby, E.A., Haugen, I.L., Oftung, F., Andersen, S.R., Naess, L.M., Aase, A., Michaelsen, T.E., Holst, J. 1998. Intranasal administration of a meningococcal outer membrane vesicle vaccine induces persistent local mucosal antibodies and serum antibodies with strong bactericidal activity in humans. Infect. Immun., 66:1334-41.
25. Dilraj A, Cutts FT, de Castro JF, Wheeler JG, Brown D, Roth C, Coovadia HM, Bennett JV. Response to different measles vaccine strains given by aerosol and subcutaneous routes to schoolchildren: a randomized trial. Lancet 2000 Mar 4;355(9206): 798-803.
26. Bennett JV, Fernandez de Castro J, Valdespino-Gomez JL, Garcia-Garcia Mde L, Islas-Romero R, Echaniz-Aviles G, Jimenez-Corona A, Sepulveda-Amor J. Aerosolized measles and measles-rubella vaccines induce better measles antibody booster responses than injected vaccines: randomized trials in Mexican schoolchildren. Bull World Health Organ. 2002;80(10): 806-12.