

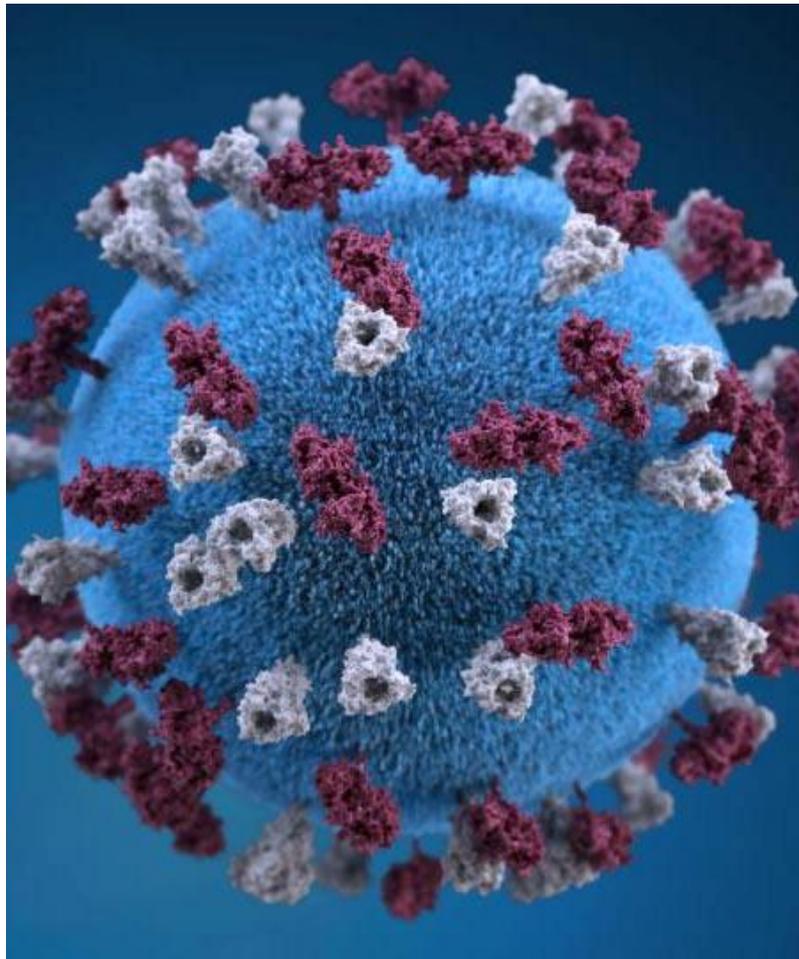


Departamento de microbiología

Facultad de Farmacia

Universidad de Sevilla

*PATOGENIA Y EPIDEMIOLOGÍA ACTUALIZADA DEL
SARAMPIÓN*



Autora: Tatiana Suárez Arrás



PATOGENIA Y EPIDEMIOLOGÍA ACTUALIZADA DEL SARAMPIÓN

Departamento de Microbiología

Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Grado en Farmacia

Trabajo Fin de Grado de Revisión Bibliográfica

Autora: Tatiana Suárez Arrás

Tutoras: Carolina Sousa Martín e Isabel María Comino Montilla

Sevilla, 21 de Julio de 2021

RESUMEN

El sarampión es una enfermedad viral grave provocada por el virus del sarampión, que afecta mayoritariamente a los niños. Es una de las enfermedades transmisibles más contagiosas, que se transmite de persona a persona a través del aire, secreciones o fómites contaminados.

El sarampión se caracteriza por un cuadro clínico de fiebre, tos, conjuntivitis, secreción nasal, enantema y exantema en la piel. Puede dar lugar también a complicaciones graves e, incluso, la muerte, especialmente en personas susceptibles como son individuos no vacunados, inmunodeprimidos y embarazadas.

Es una enfermedad de declaración obligatoria, por lo que ante cualquier sospecha de sarampión debe notificarse inmediatamente y debe ser investigado cualquier caso mediante pruebas diagnósticas para su confirmación o descarte.

No existe ningún tratamiento antivírico disponible contra el sarampión. El pilar para prevenir la transmisión del virus y sus posibles complicaciones es la vacunación. Las vacunas disponibles contienen cepas vivas atenuadas de sarampión y se pueden administrar como vacunas monovalentes o combinadas, siendo las últimas las que se utilizan mayoritariamente hoy en día. Alcanzar y mantener altos niveles de vacunación es la única manera de eliminar el sarampión a nivel mundial.

El sarampión se encuentra ampliamente distribuido por todo el mundo, sin embargo, la incidencia entre los países no es uniforme. Los países más afectados son los países en desarrollo y aquellos donde la tasa de vacunación es baja. En Europa, los países que presentan una incidencia mayor son Francia, Rumania, Italia, Polonia y Bulgaria. En España la incidencia del sarampión entre las comunidades autónomas es diferente, siendo mayor en Cataluña, Castilla-La Mancha, Madrid y Comunidad Valenciana. En términos generales, la crisis del COVID-19 originada en 2020, el infra diagnóstico y una disminución real de los casos, debido a las medidas aplicadas durante la pandemia, han provocado un descenso en la incidencia del sarampión.

Palabras clave: Sarampión, diagnóstico, vacunas, epidemiología, patogenia.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
1.1. Estructura del virus del sarampión	4
1.2. Enfermedad del sarampión	5
1.3. Diagnóstico del sarampión	6
1.3.1. Diagnóstico diferencial del sarampión	10
1.4. Tratamiento farmacológico del sarampión	11
2. OBJETIVOS.....	14
3. MATERIALES Y MÉTODOS	15
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	16
4.1. Patogenia y cuadro clínico del sarampión.....	16
4.2. Vacunas frente al sarampión.....	19
4.3. Epidemiología del sarampión a nivel mundial	22
4.4. Epidemiología del sarampión en Europa	25
4.5. Epidemiología del sarampión en España	28
5. CONCLUSIONES	35
6. BIBLIOGRAFÍA.....	36

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Estructura del virus del sarampión

El sarampión es una enfermedad viral, febril, altamente contagiosa y grave, causada por el virus del sarampión que pertenece al género *Morbillivirus* de la familia *Paramyxoviridae*. Se trata de una enfermedad que afecta mayoritariamente a la población infantil y que puede prevenirse mediante la vacunación. Antes de la introducción de la vacuna contra el sarampión en 1963, era responsable de más de 2 millones de muertes al año en todo el mundo. Actualmente, a pesar de la disponibilidad de una vacuna segura y eficaz, el sarampión da lugar alrededor de 100.000 muertes al año (Kondamudi y Waymack, 2021). Por lo tanto, sigue siendo una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad infantil en todo el mundo (Griffin, 2018), especialmente en los países en desarrollo (Leung et al., 2018).

El virus del sarampión es un virus esférico con simetría helicoidal que presenta pleomorfismo y que tiene un diámetro de entre 100 y 250 nm. Es un virus de ARN monocatenario de polaridad negativa, genoma no segmentado y encerrado dentro de una cápsula lipídica. Su genoma presenta un tamaño de aproximadamente 16.000 nucleótidos y consta de 6 genes que codifican ocho proteínas virales (6 proteínas estructurales y 2 proteínas no estructurales). Las 6 proteínas estructurales son: la proteína de fusión (F), la hemaglutinina (H), la nucleoproteína (N), la fosfoproteína (P), la proteína grande (L) y la proteína matriz (M). Las 2 proteínas no estructurales son: proteína C y V (Leung et al., 2018) (**Figura 1**). La envoltura posee tres proteínas: 2 glicoproteínas, F y H, que se encuentran como proyecciones superficiales y una proteína ubicada en la parte interna que es la proteína M (Carballal y Oubiña, 2014). La H interactúa con los receptores celulares de las células huésped y la F interactúa con la membrana celular permitiendo la fusión de la envoltura viral con la membrana plasmática de la célula huésped, y la entrada de las ribonucleoproteínas virales en el citoplasma. La ribonucleocápsida helicoidal se forma a partir del ARN genómico envuelto por N, P y L unidas. La P mantiene la conexión de la N y la proteína L para asegurar que la transcripción y la replicación viral sean adecuadas. La proteína M interactúa con el complejo de ribonucleoproteína y las colas citoplasmáticas de la H y la de F para el ensamblaje del virión y, por tanto, desempeña un papel en la fusión celular.

Las proteínas C y V son proteínas no estructurales codificadas dentro del gen P y, aunque estas proteínas no presentan ningún papel en el mantenimiento de la estructura viral, actúan como factores de virulencia, suprimiendo la producción de interferón y facilitando de esta manera la supresión de la respuesta inmune innata del huésped, lo que facilita la replicación del virus (Griffin, 2018; Leung et al., 2018).

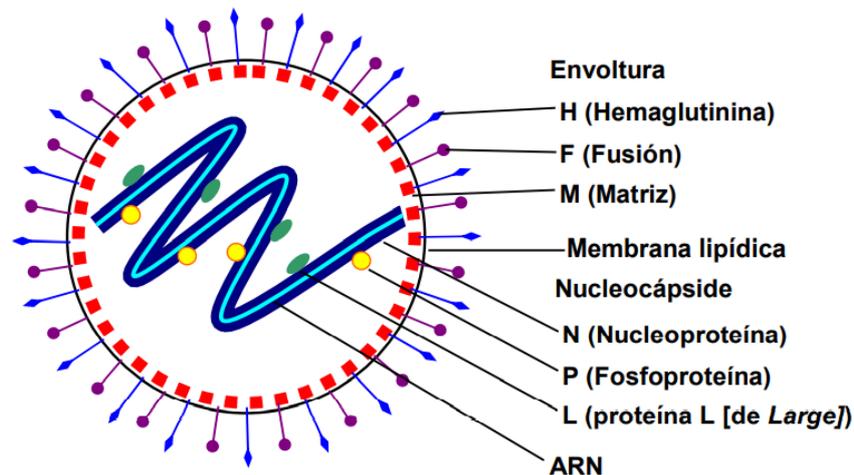


Figura 1. Representación esquemática de la estructura del virus del sarampión (Organización Mundial de la Salud, 2006).

1.2 Enfermedad del sarampión

El sarampión es un virus antigénicamente monotípico, es decir, que la estructura de los epítomos de la proteína H implicados en las respuestas inmunitarias se ha mantenido relativamente conservada durante décadas (Javelle et al., 2019). Existe un sólo serotipo del virus de sarampión con 24 genotipos conocidos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) enumera 5 genotipos que circulan actualmente: B3, D4, D8, D9 y H1 (CDC, 2020).

La enfermedad del sarampión suele comenzar con fiebre, secreción nasal, tos y enantema patognomónico (manchas de Koplik) seguido de un exantema maculopapular eritematoso característico. Las complicaciones de esta enfermedad ocurren en el 10-40% de los pacientes (Leung et al., 2018), especialmente en aquellas poblaciones de riesgo. Estas complicaciones pueden ser pulmonares, gastrointestinales o neurológicas, entre otras (Krawiec y Hinson, 2020). Las poblaciones de riesgos son: niños menores de

5 años, adultos mayores de 20 años (Kang, 2020), individuos en países en desarrollo, individuos no vacunados o vacunados parcialmente, personas que viajan a zonas endémicas, personas con inmunodeficiencia, desnutrición, deficiencia de vitamina A (Leung et al., 2018) y mujeres embarazadas (Kondamudi y Waymack, 2021).

El sarampión es una enfermedad de declaración obligatoria (EDO). Por lo tanto, ante cualquier persona que curse con una enfermedad febril y erupción en la piel siempre se debe sospechar de sarampión, especialmente si carece de vacunación, han viajado recientemente al extranjero o forman parte de una comunidad con poca aceptación de la vacuna. Todos los casos sospechosos de sarampión deben notificarse inmediatamente al departamento de salud local o estatal sin esperar a los resultados de las pruebas de diagnóstico (Strebel y Orenstein, 2019).

El resurgimiento del sarampión se debe principalmente a brechas en la inmunización (Javelle et al., 2019). Estas brechas pueden dar lugar a brotes de sarampión y son consecuencia del rechazo a la vacuna (Leung et al., 2018), de la transmisión entre niños no vacunados, entre personas inadecuadamente vacunadas o con infecciones importadas, entre otras causas (Kondamudi y Waymack, 2021).

Para la erradicación total del sarampión, se recomienda la inmunización infantil universal y de todos los individuos susceptibles (Leung et al., 2018). Para ello, se considera necesario que la tasa de cobertura de vacunación con la primera y segunda dosis alcance $\geq 95\%$ de la población (Organización Mundial de la Salud, 2020).

1.3. Diagnóstico del sarampión

Todos los casos sospechosos de sarampión deben ser notificados e investigados inmediatamente con el objetivo de conocer el origen y establecer medidas de control que reduzcan la transmisión de la infección. Los casos confirmados se clasifican según el origen de la infección en: importado, relacionado con la importación, endémico o desconocido (Masa Calles et al., 2015). En la **Tabla 1** se definen todos los conceptos de los posibles casos de sarampión.

Tabla 1. Definición y clasificación de casos confirmados de sarampión (modificada según Masa Calles et al., 2015).

Clasificación de los casos	
Caso confirmado por laboratorio	Persona que cumple los criterios clínicos y los de laboratorio
Caso confirmado por vínculo epidemiológico	Persona que cumple los criterios clínicos y que presenta vínculo epidemiológico, es decir, ha tenido contacto con un caso confirmado por laboratorio entre 7 a 10 días antes del exantema
Caso clínicamente compatible	Persona que cumple los criterios clínicos, pero no ha sido posible su confirmación por laboratorio ni por vínculo epidemiológico
Caso descartado	Caso que cumple los criterios clínicos y que tiene resultados de laboratorio negativos o que está vinculado epidemiológicamente con un caso confirmado laboratorio de otra enfermedad exantemática
Clasificación de los casos confirmados según el origen de la infección	
Caso endémico	Caso confirmado consecuencia de la transmisión endémica del virus del sarampión, es decir, transmisión continua del virus durante un periodo de 12 meses o más en una determinada área geográfica
Caso importado	Caso confirmado consecuencia de la exposición al virus en otro país entre 7 a 18 días antes del exantema y con evidencia virológica y/o epidemiológica
Caso relacionado con la importación	Caso confirmado que ha adquirido la infección en su país, pero consecuencia de un caso importado. Si la transmisión persiste durante 12 meses o más, los casos pasan a considerarse endémicos
Caso de origen desconocido	Caso confirmado cuyo origen de infección no ha podido ser determinado
Brote sarampión	Dos o más casos confirmados que están relacionados temporalmente (inicio del exantema separadas entre 7 y 18 días) y relacionados epidemiológicamente y/o virológicamente

Actualmente, el diagnóstico del sarampión se basa en tres elementos: manifestaciones clínicas, pruebas de laboratorio y epidemiología (Krawiec y Hinson, 2020). La clínica y pruebas de laboratorio se describirán a continuación y la epidemiología en el apartado de resultados y discusión de este trabajo.

A. Clínica:

El diagnóstico del sarampión depende de una alta sospecha clínica, especialmente cuando se evalúan niños con enfermedad febril y erupción maculopapular (Kondamudi y Waymack, 2021). Además, la sospecha debe ser particularmente fuerte en personas sin inmunidad contra el sarampión, en caso de antecedentes de exposición al

sarampión, viajes a áreas endémicas o durante un brote de sarampión (Leung et al., 2018).

En presencia de los siguientes signos se debe sospechar de sarampión: fiebre $\geq 38,3$ °C, al menos una de las tres "C": *coryca* (coriza), *cough* (tos) o *conjunctivitis* (conjuntivitis). Las manchas de Koplik y erupción eritematosa maculopapular (Leung et al., 2018). Además, un hemograma completo puede mostrar leucopenia, particularmente linfopenia y trombocitopenia, y se pueden detectar anomalías electrolíticas en niños con mala ingesta o diarrea. (Kondamudi y Waymack, 2021).

Sin embargo, la presentación clínica puede ser variable en lactantes, pacientes inmunocomprometidos o individuos previamente vacunados (Delpiano et al., 2015). La falta de especificidad de los signos prodrómicos y la existencia de casos leves, entre otros factores, hacen que los signos clínicos sean poco fiables como criterio único de diagnóstico del sarampión. Esto aumenta la necesidad de métodos diagnósticos de laboratorio con el fin de diferenciar el sarampión de otras enfermedades con características análogas (Organización Mundial de la Salud, 2006).

B. Pruebas de laboratorio:

Para la confirmación del sarampión mediante pruebas de laboratorio se dispone de pruebas serológicas (detección de anticuerpos IgM e IgG), métodos moleculares (detección del ARN del virus mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Inversa (RT-PCR)) y aislamiento del virus. Se deben recoger tres muestras clínicas para una adecuada identificación en el laboratorio: sangre, exudado faríngeo y orina (Masa Calles al., 2015).

B.1. Pruebas indirectas (serológicas):

□ Detección del anticuerpo IgM específico del sarampión: es el método de laboratorio más utilizado para confirmar la enfermedad a partir de una muestra de sangre (Strebel y Orenstein, 2019). Sin embargo, es posible que el anticuerpo IgM no sea detectable hasta 4 o más días después de la aparición de la erupción. De tal manera que si la prueba se realiza temprano puede dar lugar a resultados falsos negativos. Sólo aproximadamente el 75% de las personas afectadas tendrán anticuerpos IgM detectables dentro de las primeras 72 horas después de la aparición del exantema,

pero casi todas las personas afectadas tendrán anticuerpos IgM detectables a las 96 horas (Leung et al., 2018). Estos anticuerpos suelen alcanzar su punto máximo en 1 a 3 semanas después de la aparición de la erupción y se vuelven indetectables entre 4 y 8 semanas (Kondamudi y Waymack, 2021).

- Seroconversión del anticuerpo IgG específico del sarampión: un aumento del título de IgG del sarampión en cuatro o más veces en dos muestras seriadas separadas con un intervalo de 10 a 14 días indica infección por el virus del sarampión (Domínguez García y Borrás López, 2008; Delpiano et al., 2015). Estos anticuerpos suelen detectarse de 5 a 7 días después del inicio de la erupción (Organización Panamericana de la Salud, 2018), suelen alcanzar su punto máximo hacia las 4 semanas y persisten mucho tiempo después de la infección (Organización Mundial de la Salud, 2006). La presencia de IgG indica inmunidad contra el sarampión, por lo tanto, a veces se considera esta prueba antes de la vacunación para individuos que tienen antecedentes de vacunación desconocida y para aquellas personas que no tienen documentación escrita de vacunación, pero que creen que fueron vacunadas previamente (Gastañaduy et al., 2018).
- Avidez de la IgG: en la primoinfección, la avidéz de los anticuerpos IgG inicialmente es baja, incrementándose progresivamente. La identificación de anticuerpos IgG de baja avidéz indica infección aguda (Domínguez García y Borrás López, 2008). Este tipo de pruebas resulta especialmente útil para demostrar la inmunidad previa en las mujeres embarazadas, para evitar interpretaciones inadecuadas de la IgM y para facilitar la posible detección de fallo vacunal, así como, para la clasificación final de cualquier caso (Organización Panamericana de la Salud, 2018).

B.2. Pruebas directas:

- Detección del ARN del virus del sarampión mediante RT-PCR: la detección del ARN se puede realizar a partir de muestras de sangre, garganta, exudados nasales o nasofaríngeos y orina (Leung et al., 2018). Esta prueba puede identificar la infección antes de que los anticuerpos IgM del sarampión sean detectables y permite la genotipificación del virus del sarampión, que es útil para rastrear la importación y propagación del virus (Strebel y Orenstein, 2019). Este método es especialmente útil

en muestras precoces obtenidas antes de los tres días del inicio del exantema o en personas inmunodeprimidas, en las que la determinación de IgM puede dar falsos negativos (Domínguez García y Borrás López, 2008). Un resultado positivo confirma el diagnóstico del sarampión, sin embargo, un resultado negativo no lo descarta, ya que la sensibilidad del método se ve afectada por la recolección de la muestra y la calidad del procesamiento, manipulación y envío de la muestra (Gastañaduy et al., 2018).

□ Aislamiento del virus del sarampión: el sarampión puede ser diagnosticado mediante el aislamiento viral en cultivo de tejidos de secreciones nasofaríngeas, conjuntivales, sangre y orina durante la fase febril, pero es una técnica difícil y no siempre está disponible (Carballo López et al., 1998). Requiere una infraestructura compleja y personal técnico muy especializado. Además, su eficacia diagnóstica es muy baja, por lo que no es un procedimiento empleado habitualmente para el diagnóstico del sarampión (Domínguez García y Borrás López, 2008).

Por lo general, los métodos más utilizados para confirmar una infección por el virus del sarampión son la detección de IgM específica del sarampión y la detección del ARN del sarampión mediante RT-PCR. Además, generalmente un resultado positivo de IgM o ARN más una enfermedad clínicamente compatible, confirma un caso de sarampión (Gastañaduy et al., 2018).

1.3.1. Diagnóstico diferencial del sarampión

El sarampión debe distinguirse de las enfermedades exantemáticas de la infancia, los procesos autoinmunitarios y las reacciones adversas a los medicamentos (Krawiec y Hinson, 2020).

El diagnóstico diferencial incluye: rubéola, roséola, varicela, eritema infeccioso (parvovirus B19), enfermedad de Kawasaki, enfermedad mano-pie-boca, erupciones medicamentosas, escarlatina, síndrome de choque tóxico, mononucleosis infecciosa, meningococemia (Leung et al., 2018), dengue, infección por herpesvirus humano 6, reacciones a la vacuna contra el sarampión (Strebel y Orenstein, 2019) o infecciones pediátricas por enterovirus (Kondamudi y Waymack, 2021), etc.

1.4. Tratamiento farmacológico del sarampión

El pilar del tratamiento del sarampión es la prevención mediante la inmunización de rutina (Krawiec y Hinson, 2020). No existe una terapia antiviral específica disponible para el sarampión. El tratamiento es principalmente de apoyo y la mayoría de los pacientes se recuperan en 2 o 3 semanas (Organización Panamericana de la Salud, 2021). Además, hasta el momento tampoco existe un tratamiento eficaz para las complicaciones posteriores, como la panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE) y otras encefalitis relacionadas con el sarampión (Fukuhara et al., 2020).

El tratamiento consiste en el uso de antipiréticos (control de la fiebre), prevención y control de la deshidratación, nutrición adecuada y medidas de control de infecciones, incluido el aislamiento adecuado (Leung et al., 2018; Kondamudi y Waymack, 2021).

En el caso de producirse infecciones bacterianas deben tratarse adecuadamente con antibióticos apropiados (Leung et al., 2018). Se deben prescribir antibióticos para tratar la neumonía y las infecciones de oídos y ojos (Organización Mundial de la Salud, 2019).

Durante la enfermedad los niveles de vitamina A suelen ser bajos incluso en los niños bien nutridos. Esto está muy relacionado con las complicaciones del sarampión (Organización Mundial de la Salud, 2019; Ferren et al., 2019). De tal manera que se ha demostrado que la suplementación con vitamina A restaura los niveles y se asocia con una reducción significativa de la mortalidad y morbilidad en niños con sarampión y también reduce el riesgo de complicaciones (Leung et al., 2018; Strebel y Orenstein, 2019). Se recomienda que se administre vitamina A a todos los niños con sarampión agudo por vía oral una vez al día durante 2 días consecutivos en dosis específicas por edad (Leung et al., 2018):

- 50.000 UI para bebés menores de 6 meses.
- 100.000 UI para bebés de 6 a 11 meses.
- 200.000 UI para niños \geq 12 meses.

Además, para los niños con evidencia clínica de deficiencia de vitamina A, se recomienda administrar una tercera dosis a las 2-4 semanas después (Leung et al., 2018).

En particular, la OMS recomienda administrar vitamina A a los niños que residen en áreas donde la tasa de letalidad es superior al 1%, áreas con deficiencia conocida de vitamina A y en casos graves de sarampión complicado (Krawiec y Hinson, 2020).

Con el fin de mejorar la respuesta inmunitaria en la infección por sarampión se pueden administrar ribavirina, interferón α (IFN- α), inosina pranobex e inmunoglobulina (Ferren et al., 2019):

Con respecto a la **inmunoglobulina** (inmunización pasiva) se recomienda en contactos susceptibles de alto riesgo de complicación en los que está contraindicada la vacuna (Instituto de Salud Carlos III, 2016). Además, también se recomienda su uso en embarazadas, inmunocomprometidos (Carballal y Oubiña, 2014) y niños menores de 6 meses (Instituto de Salud Carlos III, 2016). La administración de inmunoglobulina por vía intramuscular o intravenosa dentro de los 6 días posteriores a la exposición es eficaz para prevenir o modificar el curso clínico (Leung et al., 2018). Las dosis recomendadas por vía intramuscular para personas con un peso de hasta 30 kg es de 0,5 ml/kg de peso y una dosis de 400 mg/kg por vía intravenosa para personas con más de 30 kg. La inmunidad conferida por la inmunoglobulina es temporal, por tanto, se debe administrar la vacuna, no antes de los 6 meses posteriores a la administración de inmunoglobulina intramuscular y los 8 meses posteriores a la inmunoglobulina intravenosa (Strebel y Orenstein, 2019).

En cuanto a los agentes antivirales se pueden utilizar solos o en combinación (Misin et al., 2020):

- **Ribavirina:** los estudios *in vitro* han demostrado que el virus del sarampión es sensible a la ribavirina. Estudios preliminares han establecido su eficacia en el tratamiento de pacientes con sarampión, sin embargo, ningún estudio controlado aleatorio ha evaluado su eficacia clínica y perfil de seguridad, por lo que hasta que no se disponga de dicha información, no se puede recomendar la ribavirina de forma rutinaria (Leung et al., 2018).
- **IFN- α :** en casos raros, el tratamiento a largo plazo con IFN- α estabiliza los síntomas clínicos de los pacientes con SSPE durante años (Ferren et al., 2019).

□ **Tratamiento con los agentes antivirales en combinación:** muchos informes muestran que la ribavirina mejora los síntomas neurológicos sin efectos secundarios, especialmente, cuando se combina con IFN- α . Un estudio reciente sugiere que la administración intraventricular de ribavirina e IFN- α en el líquido cefalorraquídeo combinada con la administración oral de inosina pranobex, podría limitar la progresión de SSPE. Además, también se ha observado que el tratamiento con IFN- α intratecal combinado con inosina pranobex oral, podría ser eficaz para tratar a pacientes con SSPE. Este último tratamiento es el tratamiento más utilizado en la actualidad. No obstante, a pesar de los beneficios de los tratamientos con IFN- α , su uso puede estar asociado con efectos secundarios y podría conducir a interferonopatías (Ferren et al., 2019).

La vacuna contra el sarampión administrada a los contactos susceptibles dentro de las 72 horas posteriores a la exposición es eficaz para prevenir o modificar la gravedad de la enfermedad y se prefiere a la inmunoglobulina, con la excepción de las mujeres embarazadas, personas inmunodeprimidas y menores de 6 meses (Leung et al., 2018).

Por otra parte, los pacientes expuestos al sarampión y sin evidencia de inmunidad, se recomienda según las circunstancias clínicas del paciente lo siguiente (Krawiec y Hinson, 2020):

□ Pacientes pediátricos:

- Bebés de 0 a 5 meses de edad, se recomienda que reciban inmunoglobulina dentro de los 6 días posteriores a la exposición (Krawiec y Hinson, 2020).
- Bebés de 6 a 11 meses, se recomienda que reciban una vacuna contra el sarampión dentro de las 72 horas posteriores a la exposición o inmunoglobulina dentro de los 6 días posteriores a la exposición (Krawiec y Hinson, 2020). Los niños que reciban una dosis de vacuna entre los 6 y 11 meses de edad deben recibir las 2 dosis a las edades recomendadas (CDC, 2018).
- Para niños mayores de 12 meses no vacunados, se recomienda que reciban la vacuna contra el sarampión dentro de las 72 horas posteriores a la exposición. Si la exposición ocurrió hace más de 72 horas, pero menos de 6 días, el paciente

debe recibir inmunoglobulina siempre que no haya recibido al menos una dosis de vacuna, a excepción de que el niño esté gravemente inmunodeprimido (Krawiec y Hinson, 2020).

- Pacientes inmunodeprimidos: debe administrarse inmunoglobulinas independientemente del estado inmunológico o de vacunación (Krawiec y Hinson, 2020).
- Mujeres embarazadas sin evidencia de inmunidad: se recomienda que reciban inmunoglobulina, ya que la vacuna contra sarampión, rubéola y paperas está contraindicada (Krawiec y Hinson, 2020).

2 OBJETIVOS

El sarampión a pesar de cumplir los criterios para ser una enfermedad erradicable, sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en niños a nivel mundial. En base a ello, el objetivo general de este trabajo es estudiar la epidemiológica y patogenia actualizada del sarampión. Para alcanzar dicho objetivo se han establecido los siguientes objetivos específicos:

1. Analizar la patogenia del sarampión y conocer sus manifestaciones clínicas.
2. Describir los tipos de vacunas disponibles para prevenir el sarampión. Conocer las principales vacunas que se emplean actualmente y describir aquellas que se utilizan en España.
3. Estudiar la distribución del sarampión a nivel mundial y conocer las áreas geográficas donde existe un mayor número de casos, así como el porcentaje de vacunación que presentan los diferentes países.
4. Estudiar la epidemiología del sarampión en Europa y sus correspondientes tasas de vacunación.
5. Estudiar la epidemiología del sarampión en España. Analizar el número de casos de sarampión por comunidades autónomas y conocer el origen de los casos, así como su distribución por grupos de edad y sexo.

3 MATERIALES Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión bibliográfica actualizada sobre la epidemiología y patogenia del sarampión. Para ello, se han empleado bases de datos, artículos científicos, revisiones, libros, informes científicos, monografías y páginas web desde febrero hasta junio de 2021.

Para facilitar la búsqueda de información se han empleado palabras claves tanto en español como en inglés según la fuente de información utilizada. Inicialmente, la búsqueda de información se orientó en obtener información general sobre el sarampión, utilizando como palabra clave: “*measles*”. A continuación, para ir acotando la búsqueda, según la información requerida, se emplearon varias palabras claves: “*measles virus*”, “*definition of measles*”, “*measles etiology*”, “*measles diagnosis*”, “*measles treatment*” y “*measles vaccine*”.

Las bases de datos y páginas web utilizadas han sido las siguientes:

- PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>).
- Instituto de Salud Carlos III (<https://www.isciii.es/Paginas/Inicio.aspx>).
- Organización Mundial de la Salud (OMS) (<https://www.who.int/es>).
- Organización Panamericana de la Salud (OPS) (<https://www.paho.org/en>).
- SciELO (<https://scielo.org/es/>).
- Science Direct (<https://www.sciencedirect.com/>).
- Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) (<https://www.cdc.gov/spanish/index.html>).
- Google y Google académico.

Los libros de textos y monografías utilizados han sido:

- **Domínguez García A, Borrás López E.** 7ª Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. El sarampión. Madrid: EMISA; 2008.
- **Carballal G, Oubiña JR.** Virología médica. 4ª edición. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Corpus Libros Médicos y Científicos; 2014.

De todo lo anteriormente citado se ha utilizado mayoritariamente PubMed, empleando como criterio de selección “review” y seleccionando como intervalo de tiempo los tres últimos años (2018, 2019 y 2020). Así mismo, también se seleccionaron algunos resultados obtenidos del año 2021. La siguiente base de datos más empleada ha sido el Instituto de Salud Carlos III. Para la búsqueda de información en esta última base de datos nos centramos en la palabra clave “sarampión” y de la totalidad de los resultados obtenidos seleccionamos aquellos que contenían información de los últimos cinco años (2015-2020).

4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Patogenia y cuadro clínico del sarampión

El único reservorio del sarampión es el ser humano (Ferren et al., 2019), no tiene reservorio animal. El sarampión se transmite de persona a persona por vía respiratoria a través de la inhalación de aerosoles que permanecen suspendidos en el aire (Kondamudi y Waymack, 2021), a través del contacto directo con secreciones infectadas y por el contacto con fómites contaminados (Leung et al., 2018). El virus es capaz de permanecer en el aire o fómites hasta 2 horas después de que una persona infectada abandone un área cerrada, creando la oportunidad de la transmisión del virus de una persona a otra sin ningún contacto entre ellas (Angelo et al., 2019). Sin embargo, no puede sobrevivir en el exterior durante largos períodos debido a su sensibilidad a la temperatura, la luz solar y la humedad (Kang, 2020). El período de incubación del virus es aproximadamente de 10 a 14 días y su período de infectividad es de 4 días antes y hasta 4 días después de la aparición de la erupción (Misin et al., 2020). El período de infectividad es máximo en la fase prodrómica, coincidiendo con los niveles máximos de virus en el tracto respiratorio y viremia que facilitan su transmisión (Leung et al., 2018). Con respecto a la época del año, en los climas templados el sarampión es más común a finales de invierno y principios de primavera (Leung et al., 2018).

El cuadro clínico del sarampión se puede dividir en tres periodos: prodrómico, exantemático y convaleciente (Krawiec y Hinson, 2020). En primer lugar, la fase prodrómica de la enfermedad, que dura de 2 a 4 días, se caracteriza por la presencia de

fiebre alta, anorexia, malestar general y la tríada clásica de las tres “C”: tos, coriza (secreción nasal) y conjuntivitis. La tos está presente de manera constante y puede persistir semanas, mientras que la fiebre suele remitir a la vez que se desvanece la erupción. La persistencia de la fiebre suele ser indicativo de complicaciones (Leung et al., 2018). Posteriormente, 1 o 2 días antes del inicio del exantema, aparecen unas pápulas de color blanco azulado sobre una base enrojecida en la mucosa bucal con un tamaño de 1 a 3 mm a nivel del primer molar que se denominan manchas de Koplik (son patognomónicas del sarampión) (**Figura 2**). Este enantema sólo está presente en el 60-70% de los pacientes y suele durar de 1 a 3 días (Leung et al., 2018). En segundo lugar, la fase exantemática suele durar de 3 a 5 días. Se caracteriza por un exantema maculopapular eritematoso que aparece de 2 a 4 días después del inicio de la fiebre (Strebel y Orenstein, 2019), comenzando por la cara, extendiéndose caudalmente hacia el tronco y extremidades, donde la erupción se vuelve más confluyente (**Figura 2**), y desaparece en el mismo patrón con el que aparece (Leung et al., 2018). En tercer lugar, la fase de convalecencia o descamación se inicia cuando el exantema comienza a desvanecerse, dejando manchas marrones y produciendo una fina descamación de la piel (Krawiec y Hinson, 2020). Finalmente, también puede aparecer dolor de garganta, dolor abdominal, linfadenopatía cervical y, con menos frecuencia, esplenomegalia (Leung et al., 2018).

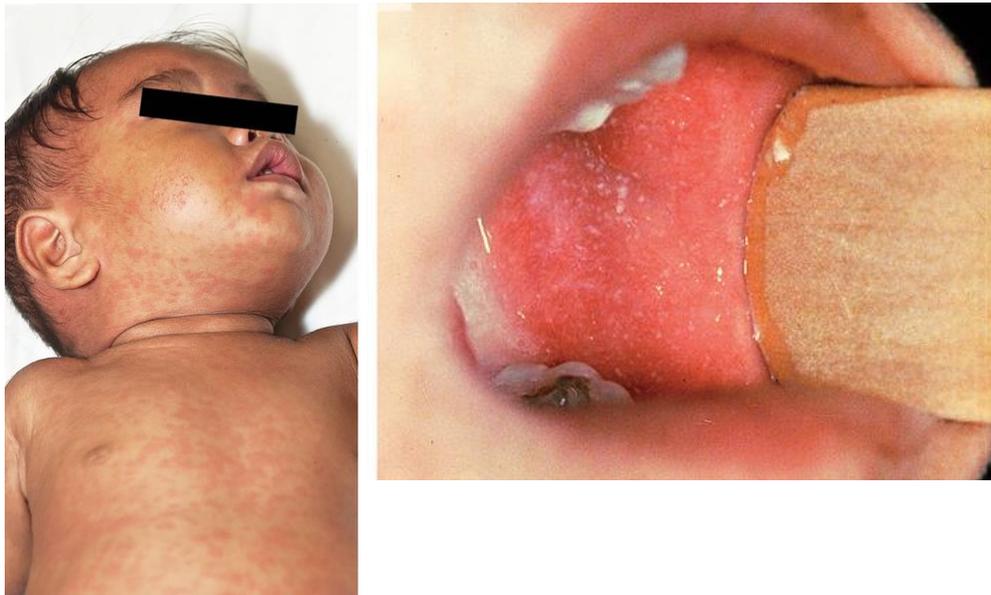


Figura 2. Erupción maculopapular eritematosa (izquierda) y manchas de Koplik (derecha) (Strebel y Orenstein, 2019).

Una vez el virus entra en contacto con el huésped para comenzar la infección en las células dianas, la proteína H de la superficie viral se une a los receptores de la célula huésped, como son la proteína cofactor de membrana humana (CD46), la molécula de activación linfocítica de señalización (CD150) y la nectina 4 (PVRL4). La proteína de F de la superficie viral induce la fusión de la envoltura viral con las membranas plasmáticas de la célula huésped, lo cual facilita la liberación de ribonucleoproteínas virales en el citoplasma de la célula huésped. Además, la proteína de F también induce la fusión entre las células huésped infectadas y las células vecinas, dando lugar a la formación de células gigantes multinucleadas (células de Warthin-Finkeldey). Dichas células gigantes se encuentran en los tejidos linfáticos en la fase prodrómica y desaparecen cuando aumentan los títulos de anticuerpos o en el momento de la erupción cutánea (Leung et al., 2018).

El virus inicialmente infecta a las células dendríticas, linfocitos y macrófagos alveolares del tracto respiratorio. Después, el virus se replica localmente en las células epiteliales del tracto respiratorio superior y se extiende al tejido linfático local. A continuación, el virus se disemina al sistema reticuloendotelial a través del torrente sanguíneo (viremia primaria). Tras la multiplicación continua del virus, se produce la viremia secundaria, que sucede varios días después de la viremia primaria, facilitando la circulación del virus a múltiples órganos como la piel, ganglios linfáticos, tráquea, nariz, tracto gastrointestinal, hígado, riñones y vejiga (Leung et al., 2018). La viremia secundaria inicia el período prodrómico de la enfermedad. El virus del sarampión deprime la inmunidad del huésped al suprimir la producción de interferón a través de sus proteínas no estructurales, C y V. Esta inmunosupresión puede durar de semanas a meses, haciendo al huésped más susceptible a infecciones secundarias por otros patógenos. El aumento de la replicación viral desencadena respuestas inmunitarias humorales (IgM e IgG) y celulares (Kondamudi y Waymack, 2021). Las respuestas inmunitarias celulares son esenciales para la recuperación, por este motivo, las personas con deficiencia de células T suelen desarrollar complicaciones graves (Leung et al., 2018; Kondamudi y Waymack, 2021). Las reacciones inmunitarias al virus en las células endoteliales de los capilares dérmicos dan lugar al exantema del sarampión (Organización Mundial de la Salud, 2006). Además, los linfocitos y células dendríticas

infectadas transfieren el virus a las células epiteliales de tracto respiratorio, donde el virus se desprende y es expulsado a través del epitelio dañado en forma de pequeñas gotitas al toser y estornudar, facilitando así la transmisión (Leung et al., 2018).

Finalmente, las complicaciones del sarampión se deben a la replicación viral o a la sobreinfección bacteriana y éstas incluyen diarrea (8%), otitis media (7%), neumonía (1-6%), laringotraqueobronquitis, complicaciones del sistema nervioso central (SNC) e incluso muerte (1/1.000 casos) (Instituto de Salud Carlos III, 2016; Strebel y Orenstein, 2019). En menor grado, puede ocurrir trombocitopenia, ceguera o hipoacusia (Ferren et al., 2019). Con respecto a la neumonía es la principal causa de mortalidad por sarampión y ocurre principalmente en personas inmunodeprimidas (Ferren et al., 2019). La neumonía puede ser causada por el propio virus del sarampión (neumonía de células gigantes de Hecht) o secundaria a una infección viral o bacteriana (Leung et al., 2018). La queratoconjuntivitis por sarampión se produce principalmente en niños con deficiencia de vitamina A y puede provocar ceguera. En cuanto a las complicaciones del SNC incluyen encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM), encefalitis por cuerpos de inclusión por sarampión (MIBE) y SSPE (Kondamudi y Waymack, 2021). ADEM es una enfermedad desmielinizante autoinmune que ocurre en días o semanas, se asocia con un 20% de mortalidad y con secuelas neurológicas graves, principalmente en adultos. MIBE es una infección cerebral progresiva que se produce en meses en pacientes con deterioro de la inmunidad celular (pacientes inmunodeprimidos). SSPE es una enfermedad neurológica progresiva que se presenta de 5 a 10 años después de la infección aguda en pacientes inmunocompetentes. Ocurre principalmente en niños que desarrollaron sarampión antes de los 2 años y se manifiesta con convulsiones y pérdida progresiva de la función cognitiva y motora (Ferren et al., 2019; Kondamudi y Waymack, 2021).

4.2 Vacunas frente al sarampión

Las vacunas contra el virus sarampión que se utilizan actualmente son cepas de sarampión vivas atenuadas (Kondamudi y Waymack, 2021). Todas las cepas de las vacunas pertenecen al genotipo A del virus del sarampión (Ferren et al., 2019). Las

vacunas se pueden administrar como vacunas monovalentes (se usa en Rusia y en la mayoría de los países africanos) o como vacunas combinadas que son las que se emplean mayoritariamente hoy en día. Dentro de las vacunas combinadas existen tres tipos: la vacuna contra el sarampión y la rubéola (MR), la vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola (MMR o triple vírica) y la vacuna contra el sarampión, las paperas, la rubéola y la varicela (MMRV). La vacuna MMRV tiene perfiles de inmunogenicidad y seguridad similares a los de la vacuna MMR, excepto que el riesgo de convulsiones febriles aumenta al doble (Leung et al., 2018).

La OMS recomienda dos dosis de vacuna que contiene el virus del sarampión como estándar para la prevención de la enfermedad en todos los países (Strebel y Orenstein, 2019). En los países desarrollados, se recomienda la inmunización con la primera y segunda dosis a las edades de 12 a 15 meses y de 4 a 6 años, respectivamente. Sin embargo, en los países con altas tasas de transmisión de sarampión, la OMS recomienda que la primera y segunda dosis se administren a los 9 meses y a los 15 a 18 meses, respectivamente (Leung et al., 2018).

Los efectos adversos de la vacuna son raros y leves, sin vacunación existe un alto riesgo de transmitir el virus a otros individuos e inducir complicaciones graves (Kondamudi y Waymack, 2021). En la **Tabla 2** se observa la comparación entre las complicaciones producidas por la infección natural del sarampión y las complicaciones después de la vacunación.

Tabla 2. Comparación entre las tasas de complicaciones de la enfermedad del sarampión y las tasas de complicaciones después de la vacunación (Storr et al., 2018).

Síntoma	Tasas de complicaciones de la enfermedad del sarampión	Tasas de complicaciones después de la vacunación
Erupción	98%	5%
Fiebre	98%	5-15%
Convulsiones febriles	2-8%	1-5%
Encefalitis	0,1% (tasa de letalidad 25%)	< 1/1 millón
Diarrea	8%	-
Otitis media	7%	-
Neumonía	6%	-

Las principales vacunas combinadas que se utilizan actualmente son:

4.2.1. Vacuna MMR

La vacuna MMR es la de elección para la prevención del sarampión en adultos, adolescentes y en bebés de 6 a 11 meses de edad que tienen mayor riesgo de exposición (Strebel y Orenstein, 2019).

Existen al menos cinco tipos de vacunas MMR: Priorix, Trimovax, Monupar, MMR-VaxPro y Triviraten (Su et al., 2020). Se administran dos dosis, la primera dosis se administra a niños de 12 a 15 meses de edad y la segunda dosis a niños de 4 a 6 años (CDC, 2018).

Los grupos antivacunas continúan postulando que la vacuna MMR puede ser causa de enfermedad inflamatoria intestinal y autismo, debido a un artículo publicado en 1998 que luego fue retractado debido a la falsificación de la información clínica. Los estudios epidemiológicos y de laboratorio posteriores no han apoyado una asociación entre la vacuna MMR y estas condiciones (Strebel y Orenstein, 2019).

4.2.2. Vacuna MMRV

Existen dos tipos de vacunas MMRV disponibles: ProQuad y Priorix-Tetra (Su et al., 2020). Se puede aplicar a niños de entre 12 meses a 12 años. Se recomienda administrar dos dosis de esta vacuna, la primera dosis se administra a niños de 12 a 15 meses de edad y la segunda dosis a niños de 4 a 6 años (CDC, 2018).

Finalmente, en España se utiliza la vacuna triple vírica. Según el Calendario de Vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría, se recomienda dos dosis de vacuna, la primera a los 12 meses y la segunda a los 3-4 años. La segunda dosis se podría aplicar en forma de vacuna tetravírica (MMRV). Dentro de la vacuna triple vírica, las que se encuentran actualmente disponibles en España son: MMR-VaxPro y Priorix, y de la vacuna tetravalente: ProQuad (CAV-AEP, 2021). Así mismo, en Andalucía también se recomienda la administración de 2 dosis, la primera a los 12 meses y la segunda a los 3 años, por vía subcutánea (**Figura 3**) (Junta de Andalucía, 2020).

CALENDARIO DE VACUNACIONES PARA TODAS LAS EDADES ANDALUCÍA 2020																
Vacunas	Prena- tal	0 meses	2 meses	4 meses	11 meses	12 meses	15 meses	3 años	6 años	12 años	14 años	18 años	50 años	65 años	>65 años	
Tétanos, difteria, tosferina	Tdpa ¹		DTPa	DTPa	DTPa				Tdpa (DTPa ²)		Td	Td ³		Td ³	Td ³	
Poliomielitis			VPI	VPI	VPI				(VPI ⁴)							
Hepatitis B		HB ⁵	HB	HB	HB	HB ⁶										
Haemophilus influenzae tipo b			Hib	Hib	Hib											
Neumococo conjugada			VNC	VNC	VNC										VNC ⁷	
Meningococo C - ACWY				MenC		Men ACWY				Men ACWY ⁸	Men ACWY ⁹					
Triple vírica						TV		TV	TV ¹⁰							
Varicela							VVZ	VVZ		VVZ ¹¹						
Papilomavirus										VPH ¹²	VPH ¹³					
Gripe	Gripe ¹⁴														Gripe anual ¹⁵	

Figura 3. Calendario de vacunaciones para todas las edades en Andalucía, 2020 (Junta de Andalucía, 2020).

4.3 Epidemiología del sarampión a nivel mundial

El sarampión es una de las enfermedades transmisibles más contagiosas (Instituto de Salud Carlos III, 2016). Supone una problemática a nivel mundial, ya que la intensa circulación de personas en el mundo favorece la transmisión entre zonas geográficas lejanas (Masa Calles, 2019). Por tanto, mientras exista sarampión en el mundo, cualquier persona susceptible en cualquier territorio puede contagiarse y transmitirlo (Masa Calles y López Perea, 2019).

El sarampión se encuentra distribuido por todo el mundo, sin embargo, la incidencia entre los países no es uniforme, tal y como se muestra en la **Figura 4**, predominando en países como India, Ucrania, Filipinas, Nigeria y Yemen, entre otros (**Figura 4, Tabla 3**).

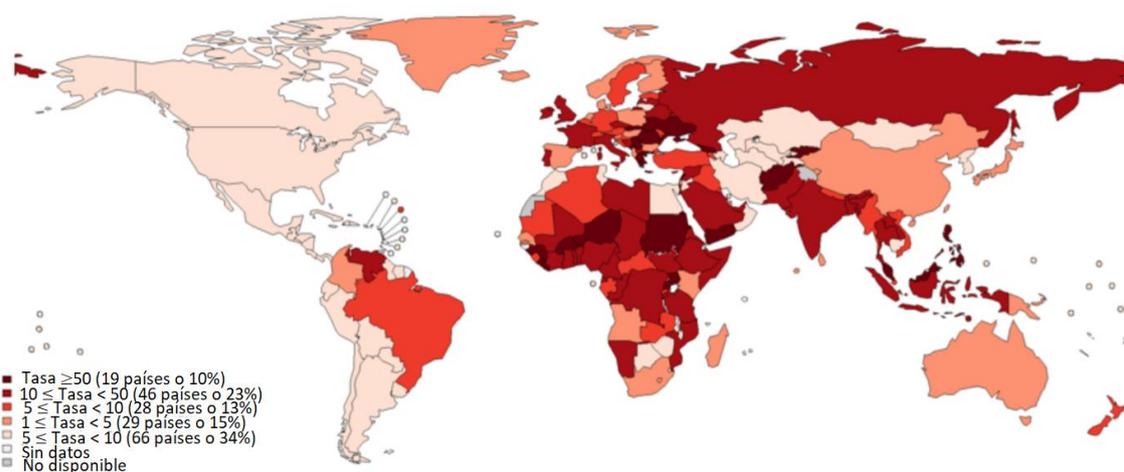


Figura 4. Situación del sarampión en el mundo en 2018 según la tasa de incidencia (Instituto de Salud Carlos III, 2018).

Tabla 3. Top 10 de los países con mayor número de casos totales de sarampión en el mundo durante el periodo de tiempo desde agosto 2017 a julio 2018 (Instituto de Salud Carlos III, 2018).

Países con el mayor número de casos de sarampión	
País	Número de casos
India	61.567
Ucrania	30.343
Filipinas	12.654
Nigeria	8.529
Yemen	6.574
Serbia	5.694
China	4.377
Indonesia	4.097
República Democrática del Congo	3.346
Grecia	3.217

En los últimos 20 años, ha disminuido drásticamente las muertes y discapacidades ocasionadas por el sarampión a nivel mundial gracias a la expansión de la vacunación (Masa Calles, 2019). Para conseguir interrumpir la circulación del virus es necesario alcanzar unos niveles de cobertura de vacunación $\geq 95\%$ con las 2 dosis de la vacuna. Sin

embargo, no todos los países cumplen este requisito, como se muestra en la **Figuras 5 y 6**.

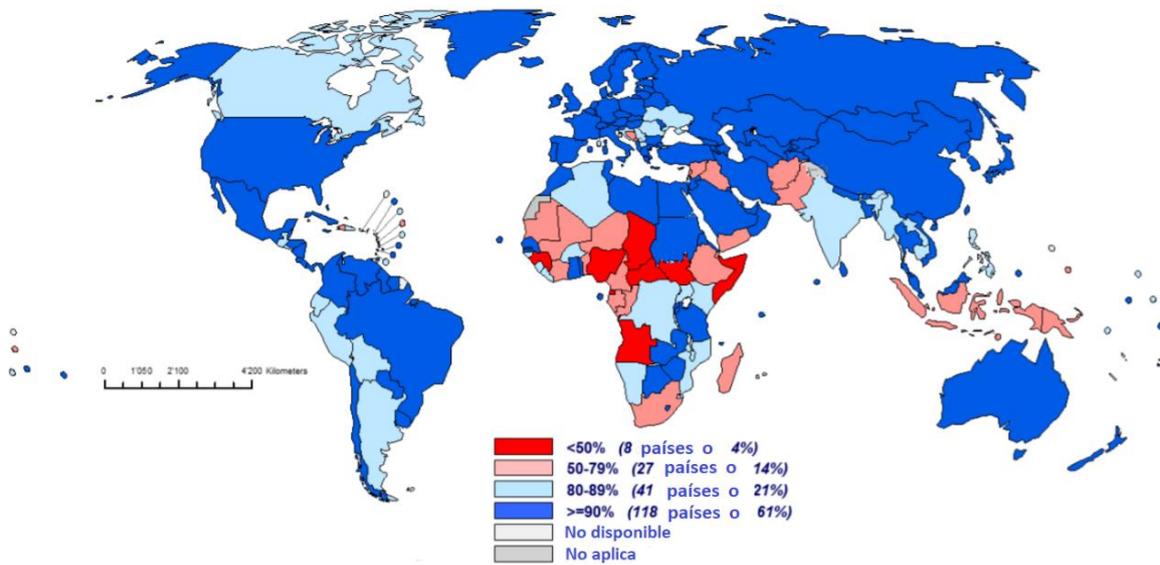


Figura 5. Cobertura de vacunación con la primera dosis de vacuna frente a sarampión en población infantil, 2017 (Instituto de Salud Carlos III, 2018).

Finalmente, en la **Figura 6** se muestra como han ido variando los porcentajes de cobertura de vacunación desde el año 1980 hasta el 2017. Las regiones que se encuentran aún por debajo del nivel óptimo de vacunación son África, Sudeste asiático y Mediterráneo oriental. Se debe a que son países en desarrollo, donde alcanzar los niveles óptimos de vacunación es más difícil por cuestiones económicas e infraestructuras.

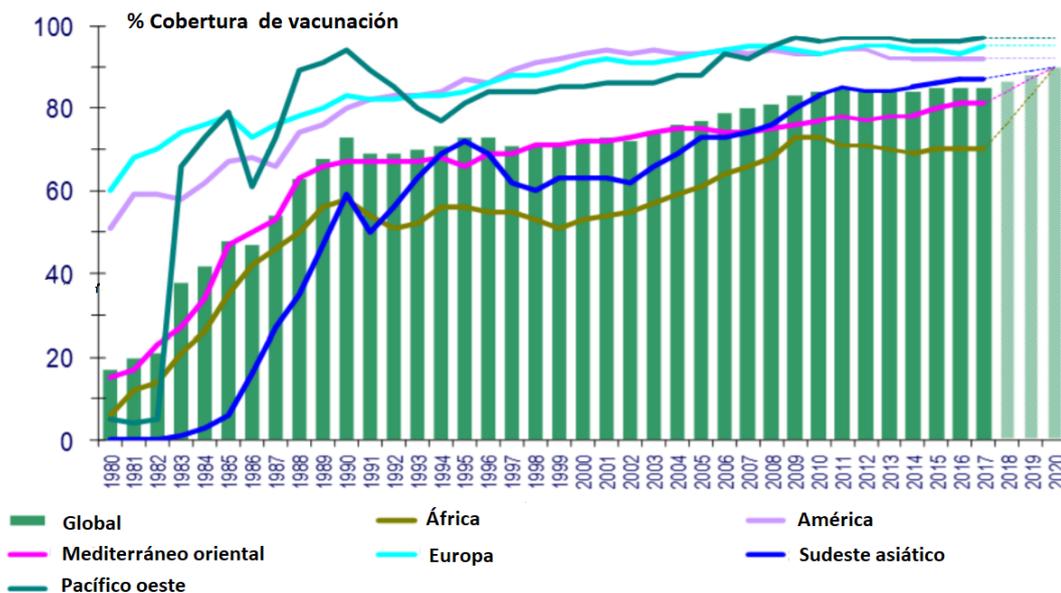


Figura 6. Vacunación frente al sarampión en el mundo, 1980-2017 (Instituto de Salud Carlos III, 2018).

4.4 Epidemiología del sarampión en Europa

En 2017 hasta 37 países, entre ellos España, habían interrumpido la transmisión sostenida del sarampión y sólo notificaron casos importados o pequeños brotes secundarios a importaciones. Por otra parte, 10 países mantenían la endemia, dentro de los cuales 5 pertenecen a la Unión Europea: Bélgica, Francia, Alemania, Italia y Rumania (Masa calles, 2019).

En la **Figura 7** se observan los casos de sarampión notificados en Europa en el intervalo de tiempo desde agosto de 2017 a julio de 2018. Los países que presentan un mayor número de casos son Eslovaquia, Rumania, Italia, Francia, Reino Unido y Grecia.

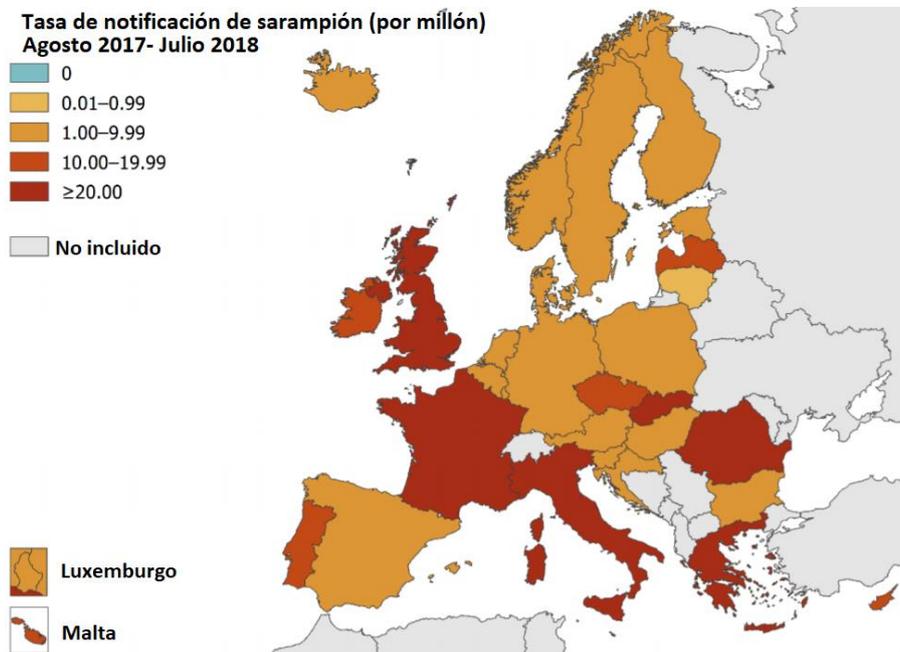


Figura 7. Tasa de notificación de sarampión por millón de habitantes en Europa desde agosto de 2017 a julio de 2018 (Instituto de Salud Carlos III, 2018).

Sin embargo, los recientes aumentos en la incidencia de sarampión forman parte de un repunte mundial en los casos notificados de sarampión que comenzó en 2018 y continúa en 2019 (Strebel y Orenstein, 2019). En 2019 el sarampión se transmitió y difundió por los países de la Unión Europea (**Figura 8**), sin embargo, muchos países notificaron menos casos que en los años anteriores como podemos observar comparándolo con la **Figura 7**. Cinco países lideraron la epidemiología del sarampión,

notificando el 85% de los casos en la Unión Europea: Francia, Rumania, Italia, Polonia y Bulgaria (**Figura 8**) (Centro Nacional de Epidemiología, 2021).

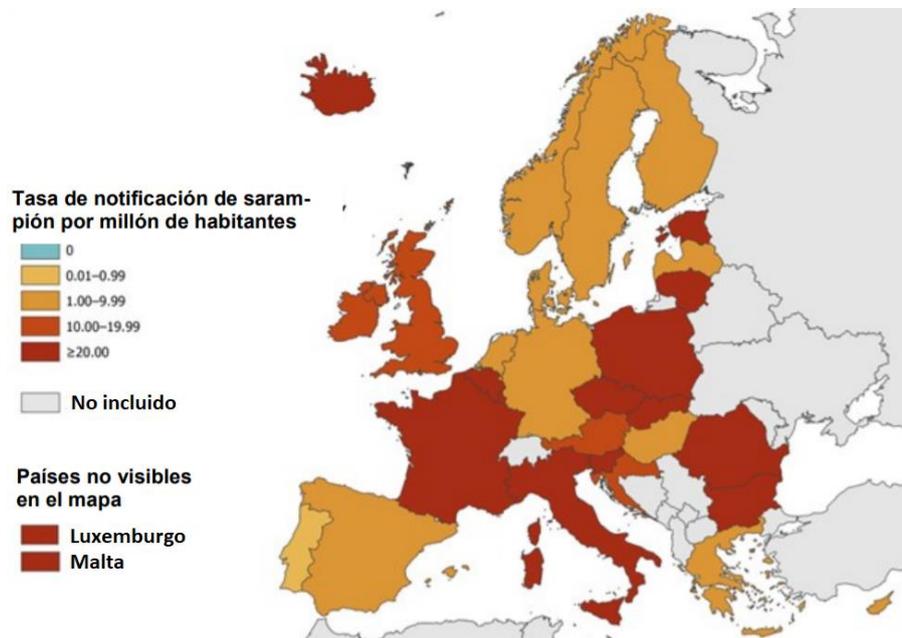


Figura 8. Tasa de notificación de sarampión por millón de habitantes en Europa en 2019 (Centro Nacional de Epidemiología, 2021).

En 2020 fue decretado el estado de alarma como consecuencia de la pandemia por COVID-19, cuyas restricciones como el confinamiento domiciliario y la movilidad internacional han obstaculizado la transmisión del sarampión. Así mismo, la sobrecarga en la actividad asistencial y en los laboratorios, la dificultad para solicitar consulta en un centro sanitario y la caída real en la circulación del virus supuso la caída drástica en el número de muestras clínicas recibidas. De tal manera que la infra notificación, el infra diagnóstico y una disminución real de los casos debido al efecto directo o indirecto de las medidas aplicadas durante la pandemia, podrían justificar la reducción de los casos de sarampión, a excepción de Bulgaria y Rumania que mantienen la situación epidémica (**Figura 9**) (Centro Nacional de Epidemiología, 2021).

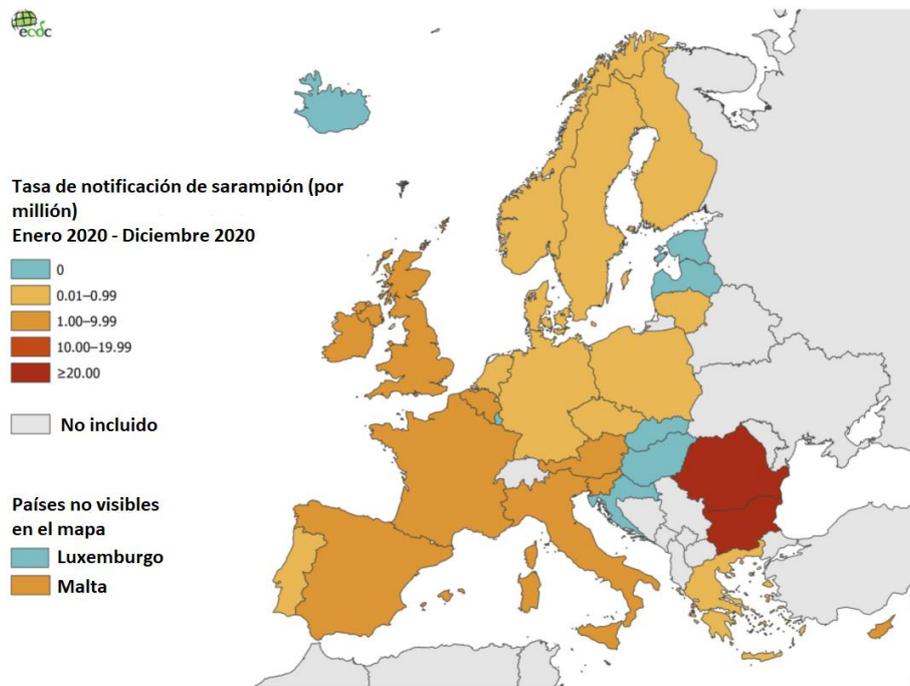


Figura 9. Tasa de notificación de sarampión por millón de habitantes en Europa, 2020 (Centro Nacional de Epidemiología, 2021).

Con respecto a la cobertura de vacunación, los últimos datos de la OMS de 2017 muestran que tan sólo cuatro países de la Unión Europea alcanzaron una cobertura de vacunación óptima con ambas dosis de vacuna (**Figura 10**), dichos países son Portugal, Eslovaquia, Hungría y Suecia. En la mayoría de los países la cobertura de vacunación con la segunda dosis de vacuna está por debajo del 95% (Centro Nacional de Epidemiología, 2017). Esto podría ser debido a la falta de conciencia social de la población sobre la necesidad de una pauta de vacunación completa con las dos dosis. Actualmente, en algunas comunidades autónomas de España están administrando la 2ª dosis con la vacuna tetravalente para favorecer así el aumento de las coberturas (CAV-AEP, 2021). Además, en determinados países debido al aumento de los casos de sarampión y a la disminución de las tasas de vacunación, se ha instaurado la vacunación infantil obligatoria.

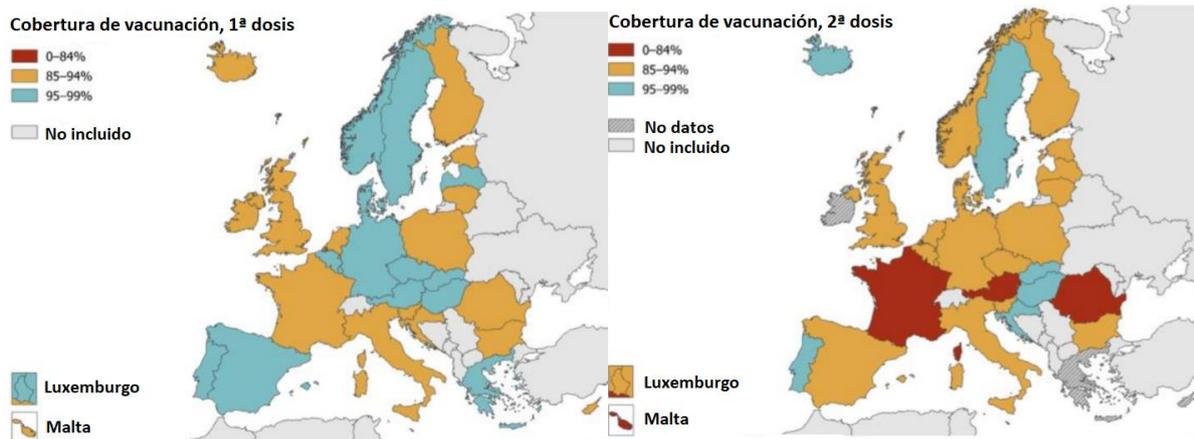


Figura 10. Cobertura de vacunación para la primera (izquierda) y la segunda (derecha) dosis de vacuna contra el sarampión por país en Europa, 2017 (ECDC, 2018).

4.5 Epidemiología del sarampión en España

En España se introdujo la vacuna triple vírica en 1981, la segunda dosis en 1996 y se fue consolidando a partir del 1999. La vacunación ha conseguido reducir en gran medida las muertes y la incidencia de sarampión en nuestro país (**Figura 11, Tabla 4**) (Masa Calles, 2019). Para alcanzar el objetivo de erradicación de sarampión, la incidencia anual debe ser inferior a 1 caso por cada 100.000 habitantes (Instituto de Salud Carlos III, 2016).

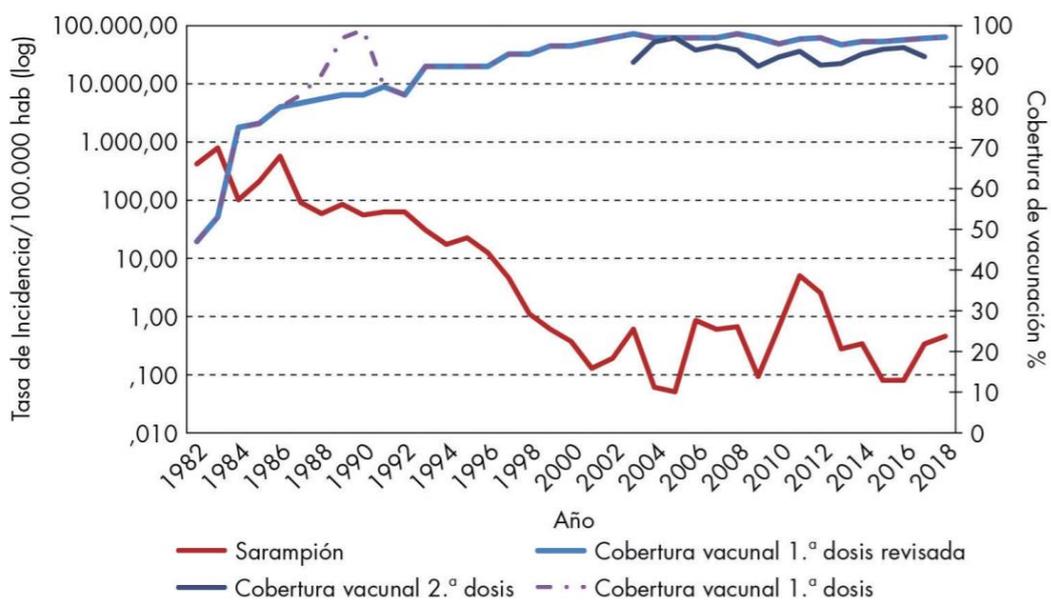


Figura 11. Tasa de incidencia de sarampión y coberturas de vacunación con la vacuna triple vírica (1ª y 2ª dosis) en España (1982-2018) (Masa Calles y López Perea, 2019).

Tabla 4. Incidencia de los casos de sarampión en España, 1982-2019 (Instituto de Salud Carlos III, 2021).

Año	Número de casos	Tasa de incidencia*
1982	159562	420,52
1983	301319	790,38
1984	38913	101,65
1985	80662	209,95
1986	220109	571,17
1987	35146	90,98
1988	22700	58,63
1989	32908	84,83
1990	21650	55,73
1991	24445	62,81
1992	24460	62,70
1993	11985	30,66
1994	6796	17,35
1995	8849	22,56
1996	4964	12,50
1997	1842	4,61
1998	446	1,11
1999	246	0,61
2000	152	0,37
2001	53	0,13
2002	79	0,19
2003	255	0,61
2004	26	0,06
2005	22	0,05
2006	375	0,86
2007	266	0,60
2008	237	0,53
2009	42	0,09
2010	302	0,66
2011	3518	7,45
2012	1204	2,61
2013	128	0,27
2014	154	0,33
2015	37	0,08
2016	35	0,08
2017	171	0,37
2018	225	0,48
2019	287	0,61

* Casos/100.000 habitantes.

En los últimos 20 años, el sarampión ha sido infrecuente en España. Tan sólo en la epidemia de 2011 y 2012 se traspasó el límite de la eliminación, es decir, hubo una incidencia anual superior a 1 caso por 100.000 habitantes (**Figura 11, Tabla 4**) (Masa Calles, 2019). En el año 2017, la OMS declaró a España en “situación de eliminación” o “libre de transmisión endémica del sarampión” (Centro Nacional de Epidemiología, 2020), reconociendo que los casos y brotes notificados en los últimos 3 años son sólo casos importados o relacionados con la importación (Masa Calles, 2019).

En la **Figura 12** se representa la distribución de casos de sarampión en las diferentes comunidades autónomas de España. Como se puede observar, la incidencia es mayor en la Comunidad Valenciana, Aragón y Navarra.

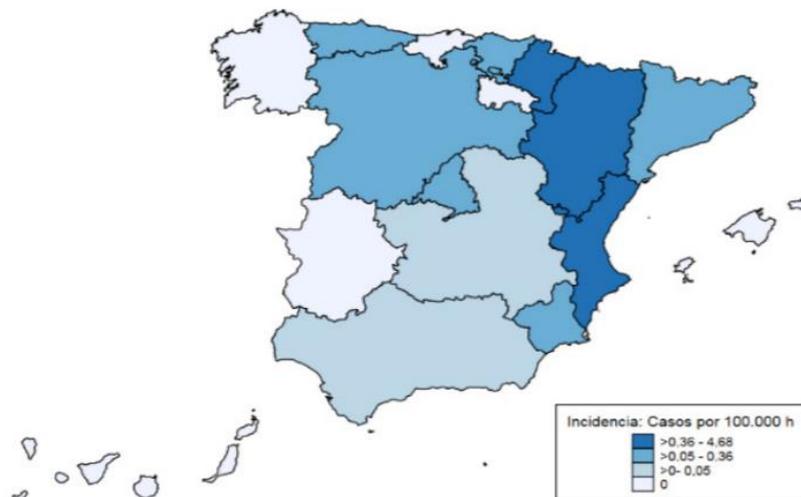


Figura 12. Tasa de incidencia por comunidades autónomas en 2018 (Centro Nacional de Epidemiología, 2020).

En España se notificaron en 2019 un total de 606 casos sospechosos de sarampión distribuidos por todas las comunidades autónomas, a excepción de Ceuta y Navarra que no notificaron ningún caso sospechoso. Tras llevar a cabo el adecuado estudio diagnóstico, el número de casos confirmados final fue de 287, descartándose 319 casos. De los 287 casos confirmados, 273 (95,1%) se confirmaron por laboratorio y 14 (4,9%) se confirmaron por vínculo epidemiológico. Las comunidades autónomas con mayor incidencia en 2019 fueron Cataluña, Castilla-La Mancha, Madrid y Comunidad Valenciana. Sin embargo, Asturias, Cantabria, Extremadura, Ceuta y Melilla fueron las únicas comunidades autónomas que no tuvieron ningún caso confirmado. Finalmente,

la tasa de notificación (casos sospechosos/100.00 habitantes) fue de 1,29 y la tasa de incidencia (casos confirmados/100.000 habitantes) fue de 0,61 (Tabla 5).

Tabla 5. Casos de sarampión y tasas de notificación e incidencia por Comunidad Autónoma en España, 2019 (Centro Nacional de Epidemiología, 2021).

Comunidad Autónoma	Total	Confirmados				Descartados	Tasa incidencia (*) /100.000 h.	Tasa notificación (**) /100.000 h.
		Laboratorio	Vínculo	Compatible	Total			
Andalucía	39	7	1	0	8	31	0,09	0,46
Aragón	6	5	0	0	5	1	0,38	0,45
Asturias	1	0	0	0	0	1	0,00	0,10
Baleares	4	2	0	0	2	2	0,17	0,33
Canarias	19	5	0	0	5	14	0,23	0,86
Cantabria	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00
Castilla La Mancha	102	52	6	0	58	44	2,85	5,00
Castilla y León	4	1	0	0	1	3	0,04	0,17
Cataluña	236	116	4	0	120	116	1,58	3,10
C. Valenciana	44	25	1	0	26	18	0,52	0,88
Extremadura	3	0	0	0	0	3	0,00	0,28
Galicia	4	3	1	0	4	0	0,15	0,15
Madrid	115	43	1	0	44	71	0,66	1,72
Murcia	3	1	0	0	1	2	0,07	0,20
Navarra	3	2	0	0	2	1	0,31	0,46
Pais Vasco	17	9	0	0	9	8	0,41	0,78
La Rioja	5	2	0	0	2	3	0,64	1,59
Ceuta	1	0	0	0	0	1	0,00	1,18
Melilla	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00
Total	606	273	14	0	287	319	0,61	1,29

Plan Nacional de Eliminación del Sarampión y Rubéola. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII.

(*) Casos confirmados por 100.000 habitantes

(**) Casos sospechosos notificados por 100.000 habitantes

En fase de erradicación del sarampión o una vez declarada su eliminación en un país, es muy importante conocer el origen de la infección de los casos para poder demostrar que los casos de sarampión son importados y no producidos por transmisión endémica (Centro Nacional de Epidemiología, 2017). En 2019, de los 287 casos confirmados, 38 (13,2%) de ellos fueron casos importados, 246 (85,7%) estaban relacionados con la importación y en tan sólo 3 casos (1,1%) no fue posible averiguar cuál fue el origen (Tabla 6).

Tabla 6. Clasificación de los casos de sarampión y origen de la infección en España, 2019 (Centro Nacional de Epidemiología, 2021).

Sarampión (N= 287)	Confirmado laboratorio	Vínculo epidemiológico	Confirmado clínicamente	Total
Importado	37	1	0	38
Relacionado con importación	232	14	0	246
Endémico	0	0	0	0
Desconocido	3	0	0	3
Total	272	15	0	287

La fuente de las importaciones procedía en un 71% de países de Europa y en un 29% de países no europeos. De la fuente europea, los países responsables de los casos fueron Albania (1 caso), Alemania (1), Bulgaria (1), Francia (3), Italia (7), República checa (1), Rumania (6), Rusia (1) y Ucrania (6). Con respecto a la fuente no europea, los países responsables fueron Argelia (1), Argentina (3), Brasil (1), Filipinas (1), Marruecos (2), México (1), Tailandia (1) y Vietnam (1) (**Tabla 7**).

De manera global, entre 2001 y 2019 la mayoría de las importaciones procedían de Europa (60%) y en menor proporción de países no europeos (40%). La mayoría de los casos en Europa provienen de Alemania, Francia, Gran Bretaña, Italia, Rumania y Ucrania. En cuanto a la mayoría de los casos procedentes de los países no europeos nos encontramos con Filipinas, India, Marruecos y Tailandia (**Tabla 7**).

Tabla 7. Casos importados de sarampión en España según el país de origen de la infección (Centro Nacional de Epidemiología, 2021).

	País	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Total	
Europa	Albania																			1	1	
	Alemania		2	1			4				1	2	3	1	1	1		1	2	1	1	20
	Andorra														1							1
	Bélgica												1									1
	Bosnia		1																			1
	Bulgaria										1										1	2
	Francia			1							1	5	23	3						1	3	37
	Gran Bretaña			1		1	1		3	1	2	4	2	1	1			2		3		22
	Grecia						1															1
	Irlanda										1	4			1	1						2
	Italia		2					1		1												7
	Lituania											1										1
	Países Bajos																		1			1
	Polonia																			1		1
	Portugal													1								1
	Rep. Checa																					1
	Rumania					1	5						5	1	3			2		6	6	29
	Rusia																				1	1
	Suecia																1		1			2
	Suiza						1			1	1	1										4
Ucrania		1					4												12	6	23	
Total Europa		0	6	3	0	2	17	0	4	3	12	39	11	7	4	2	6	3	25	27	171	
% Fuente europea		0%	50%	21%	0%	67%	81%	-	80%	43%	63%	78%	50%	50%	40%	50%	55%	50%	74%	71%	60%	
No Europa	Arabia Saudita																		1		1	
	Argelia			1																	1	2
	Argentina																				3	3
	Bali	1																				1
	Bangladesh											1		2						1		4
	Brasil												1								1	2
	Camboya																1					1
	China	2			1							1										4
	Corea N.		1																			1
	Ecuador				1																	1
	Etiopía						1			3		1										5
	EE.UU.					1																1
	Filipinas	1		1											1	3				1	1	8
	Guinea Ecuatorial	1								1				3				1				6
	India				1		2					1		2		1		1	2			10
	Indonesia										1				2			2				5
	Japón																		1			1
	Kazajistán													1								1
	Marruecos	1	3	9	1		1				4	7	6								2	34
	Méjico																				1	1
Myanmar															1		1				2	
Pakistán		2												1							3	
R. Sudáfrica									1												1	
Tailandia				3							1	1		1			1		4	1	12	
Vietnam											1									1	2	
Total fuera de Europa		6	6	11	7	1	4	0	1	4	7	11	11	7	6	2	5	3	9	11	109	
% Fuente no europea		100%	50%	79%	100%	33%	19%	-	20%	57%	37%	22%	50%	50%	60%	50%	45%	50%	26%	29%	39%	
TOTAL		6	12	14	7	3	21	0	5	7	19	50	22	14	10	4	11	6	34	38	283	

En la **Figura 13** y **Tabla 8** se muestra la distribución de los casos de sarampión en España por grupos de edad y sexo en 2019. Por un lado, los grupos de edad más afectados fueron niños menores de 5 años y adultos de 20 años o más. El 69,7% de los casos notificados eran adultos de 20 o más años, de los cuales el 50,2% tenían 30 o más años. De los casos notificados había información disponible sobre el estado de

vacunación en el 84,3%, de los cuales un 79,7% no estaban vacunados, un 9,1% habían recibido sólo una dosis y un 11,2% habían recibido las dos dosis (Centro Nacional de Epidemiología, 2021). Por otro lado, con respecto al sexo afecta a ambos por igual (Leung et al., 2018), no se observan diferencias significativas en el número de casos notificados en hombres (139 casos) y en mujeres (148), ambos con una tasa de incidencia de 0,6.

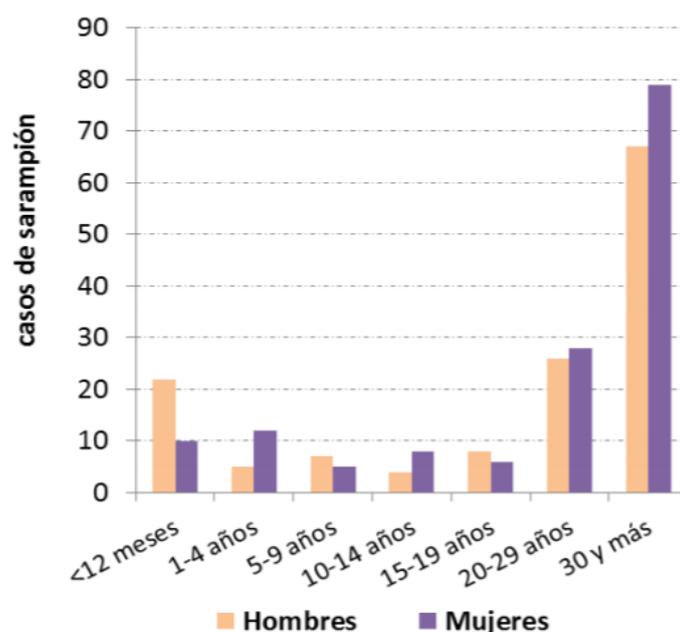


Figura 13. Distribución de los casos de sarampión por grupos de edad y sexo en España, 2019 (Centro Nacional de Epidemiología, 2021).

Tabla 8. Distribución de los casos de sarampión por grupos de edad y sexo en España, 2019 (Centro Nacional de Epidemiología, 2021).

Grupo de edad	Hombres		Mujeres		Total	
	n	TI	n	TI	n	TI
< 12 meses	22	12,0	10	5,8	32	8,97
1-4 años	5	0,6	12	1,5	17	1,02
5-9 años	7	0,6	5	0,4	12	0,51
10-14 años	4	0,3	8	0,7	12	0,48
15-19 meses	8	0,7	6	0,5	14	0,59
20-29 años	26	1,1	28	1,2	54	1,11
30 y más	67	0,4	79	0,4	146	0,46
Total	139	0,6	148	0,6	287	0,61

n= número de casos; TI= Tasa de Incidencia

Finalmente, es importante indicar que las cohortes que se esperan que se contagien de sarampión son las denominadas “cohortes históricamente susceptibles”, es decir, niños pequeños que todavía no han recibido la primera dosis y adultos nacidos en la década de 1970 y 1980, antes de la inclusión de la vacuna en el calendario vacunal (1981) (Instituto de Salud Carlos III, 2020). Hoy en día el sarampión es una enfermedad de adultos, sobre todo en adultos no vacunados o de forma incompleta, debido a que cuando las poblaciones están bien vacunadas pasa de ser una enfermedad infantil a generar brotes en adultos. La aparición de sarampión en niños es indicativo de incumplimiento en el calendario vacunal (Masa Calles y López Perea, 2019; Masa Calles, 2019).

5. **CONCLUSIONES**

1. El sarampión es una de las enfermedades transmisibles más contagiosas y es responsable de millones de muertes de niños en todo el mundo. Puede provocar complicaciones, especialmente en las poblaciones de riesgos como son niños, adultos no vacunados, inmunodeprimidos, embarazadas e individuos de países en desarrollo.
2. Se ha conseguido reducir drásticamente las complicaciones y muertes asociadas al sarampión gracias a la introducción de las vacunas. Hoy en día las vacunas combinadas que contienen el virus del sarampión son las que más se emplean. Dentro de éstas se utilizan mayoritariamente la vacuna triple vírica y la vacuna tetravalente.
3. Desde hace muchos años, existe una gran lucha por conseguir la erradicación del sarampión a nivel mundial. La única esperanza de conseguir este objetivo es alcanzando y manteniendo niveles de vacunación altos, superiores al 95%.
4. En 2017 muchos países, entre ellos España, fueron declarados libres de transmisión endémica del sarampión. Los últimos años, han supuesto un paso hacia atrás en estos avances hacia la eliminación del sarampión. No obstante, en 2020 debido a la crisis del COVID-19, el infra diagnóstico y una disminución real de los casos por efecto directo o indirecto de las medidas aplicadas durante la pandemia, han provocado una reducción de los casos de sarampión.

5. Los países a nivel mundial que presentan un mayor número de casos de sarampión son: India, Ucrania, Filipinas, Nigeria y Yemen, entre otros. Mientras que, en Europa, aquellos que presentan un mayor número de casos son: Francia, Rumania, Italia, Polonia y Bulgaria.
6. El sarampión es una enfermedad que está resurgiendo. Este retroceso se debe principalmente a la existencia cada vez mayor de grupos antivacunas. Esto provoca una caída en los niveles de vacunación y, por consiguiente, crea una mayor oportunidad para que el virus infecte a personas susceptibles, generando brotes.

6 BIBLIOGRAFÍA

- **Angelo KM, Gastañaduy PA, Walker AT, Patel M, Reef S, Lee CV, et al.** Spread of Measles in Europe and Implications for US Travelers Kristina. *Pediatrics*. 2019; 144(1): 1–14.
- **Carballal G, Oubiña JR.** *Virología médica*. 4ª edición. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Corpus Libros Médicos y Científicos; 2014.
- **Carballo López MT, García Torres M, Galindo Sardiña MÁ.** El sarampión: Una realidad y un desafío. *Rev Cubana Hig Epidemiol*. 1998; 36(3): 169–78.
- **CAV-AEP.** Calendario de Vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría. Razones y bases de las recomendaciones 2021 [en línea]. Madrid: AEP; 2021 [Consultado en junio 2021]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/calendario-de-vacunaciones-de-la-aep-2021>
- **Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC).** Informe mensual de seguimiento del sarampión y la rubéola. Septiembre de 2018. Estocolmo: ECDC; 2018. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/measles-and-rubella-monitoring-report-Sep-2018.pdf>
- **Centro Nacional de Epidemiología. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III, CIBERESP.** Plan de Eliminación del Sarampión y la Rubéola en España. Informe anual 2019 [en línea]. Madrid: 9 de febrero de 2021. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/Enfer>

[medadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/RUB%3%89OLA/Resultados_Vigilancia/Informe_anual_SAR_RUB_2019_VF_Rev.pdf#search=sarampi%C3%B3n](https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/RUB%3%89OLA/Resultados_Vigilancia/Informe_anual_SAR_RUB_2019_VF_Rev.pdf#search=sarampi%C3%B3n)

- **Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.** Epidemiología del Sarampión, Rubeola y Síndrome de Rubeola Congénita en España. Plan Nacional de Eliminación del Sarampión y de la Rubeola. Año 2015 [en línea]. Madrid: septiembre de 2017. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Sarampi%C3%B3n/Informe_Plan_Eliminaci%C3%B3n_Sarampi%C3%B3n_Rub%3%A9ola_%20Espa%C3%B1a_2015.pdf#search=sarampi%C3%B3n
- **Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.** Informe semanal de vigilancia epidemiológica en España nº 06. Año 2021 [en línea]. 2021. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Boletines/Documents/Boletin_Epidemiologico_en_red/boletines%20en%20red%202021/IS_N%C2%BA6-210209_WEB.pdf#search=sarampi%C3%B3n
- **Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.** Resultados de la vigilancia Epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. Años 2017-2018 [en línea]. Madrid: 2020. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/INFORMES%20RENAVE/RENAVE_Informe_anual_2017-2018.pdf
- **Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC).** Preguntas sobre el sarampión [en línea]. Revisada: 5 de noviembre del 2020. [Consultado en marzo 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/measles/about/faqs-sp.html>
- **Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC).** Vacuna contra MMR (sarampión, paperas y rubeola): Lo que necesita saber [en línea]. 2018. [Consultado en junio 2021]. Disponible en: https://www.immunize.org/vis/spanish_mmr.pdf
- **Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC).** Vacuna contra MMRV (sarampión, paperas, rubeola y varicela): Lo que necesita saber [en línea]. 2018.

[Consultado en junio 2021]. Disponible en:

https://www.immunize.org/vis/spanish_mmr.pdf

- **Delpiano L, Astroza L, Toro J.** Sarampión: La enfermedad, epidemiología, historia y los programas de vacunación en Chile. *Rev Chilena Infectol.* 2015; 32(4): 417-429.
- **Domínguez García A, Borrás López E.** 7ª Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. El sarampión. Madrid: EMISA; 2008.
- **Ferren M, Horvat B, Mathieu C.** Measles encephalitis: Towards new therapeutics. *Viruses.* 2019; 11(11): 1017.
- **Fukuhara H, Mwaba MH, Maenaka K.** Structural characteristics of measles virus entry. *Curr Opin Virol.* 2020; 41: 52-58.
- **Gastañaduy PA, Banerjee E, Debolt C, Bravo-Alcántara P, Samad SA, Desiree P, et al.** Public health responses during measles outbreaks in elimination settings: Strategies and challenges. *Hum Vaccines Immunother* 2018; 14(9): 2222–2238.
- **Griffin DE.** Measles Vaccine. *Viral Immunol.* 2018; 31(2): 86-95.
- **Instituto de Salud Carlos III. CIBERESP y Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social.** Plan de Eliminación del Sarampión y Rubéola. España, 2017 [en línea]. Madrid: 21 de diciembre de 2018. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Sarampi%C3%B3n/Informe%20Plan%20Eliminaci%C3%B3n%20Sarampi%C3%B3n%20Rub%C3%A9ola%20Espa%C3%B1a%202017.pdf#search=sarampi%C3%B3n>
- **Instituto de Salud Carlos III.** Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolo de vigilancia del sarampión [en línea]. Actualizada: 17 de mayo de 2016. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Sarampi%C3%B3n/Protocolo%20de%20Vigilancia%20de%20Sarampi%C3%B3n.pdf#search=sarampi%C3%B3n>
- **Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.** Serie de casos e incidencia del sarampión, España 1982-2019. Tabla Excel [en línea]. [Consultado en abril 2021]. Disponible en:

https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Resultados_Vigilancia_Sarampi%C3%B3n.aspx

- **Javelle E, Colson P, Parola P, Raoult D.** Measles, the need for a paradigm shift. *Eur J Epidemiol.* 2019; 34(10): 897-915.
- **Junta de Andalucía. Consejería de Salud y Familias.** Calendario de vacunaciones recomendado para todas las edades, infancia, adolescencia y edad adulta , Andalucía 2020 [en línea]. 2020. [Consultado en junio 2021]. Disponible en: <https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/csafaCalendarioVacunacion2020.pdf>
- **Kang JH.** Review of measles in Korea: Quarantine and elimination. *Infect Chemother.* 2020; 52(1): 113–122.
- **Kondamudi NP, Waymack JR.** Sarampión [en línea]. Actualizada: 26 de febrero de 2021. [Consultado en febrero 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448068/#!po=89.2857>
- **Krawiec C. Hinson JW.** Rubeola (Measles) [en línea]. Actualizada: 15 de diciembre del 2020. [Consultado en marzo 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557716/>
- **Leung AK, Hon KL, Leong KF, Sergi CM.** Measles: a disease often forgotten but not gone. *Hong Kong Med J.* 2018; 24(5): 512-520.
- **Masa Calles J, López Perea N.** Boletín epidemiológico semanal. El retraso en la eliminación del sarampión en Europa: razones, obstáculos y perspectivas. *ISCII.* 2019; 27(6): 63-72.
- **Masa Calles J, López Perea N, Torres De Mier M de V.** Vigilancia epidemiológica en España del sarampión, la rubéola y el síndrome de rubéola congénita. *Rev Esp Salud Pública* 2015; 89(4): 365-379.
- **Masa Calles J.** ¿Vuelve el sarampión?. *Med Clin (Barc).* 2019; 152(9): 350-352.
- **Misin A, Antonello RM, Di Bella S, Campisciano G, Zanotta N, Giacobbe DR, et al.** Measles: An Overview of a Re-Emerging Disease in Children and Immunocompromised Patients. *Microorganisms.* 2020; 8(2): 276.
- **Organización Mundial de la Salud.** La mortalidad por sarampión en el mundo aumenta en un 50% de 2016 a 2019 y se cobra más de 207.500 vidas en 2019 [en

línea]. 12 de noviembre de 2020. [Consultado en marzo 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/12-11-2020-worldwide-measles-deaths-climb-50-from-2016-to-2019-claiming-over-207-500-lives-in-2019>

- **Organización Mundial de la Salud.** Manual para el diagnóstico de laboratorio de la infección por los virus del sarampión y de la rubéola [en línea]. 2ª Edición. 2006. [Consultado en abril 2021]. Disponible en: https://www.who.int/ihr/elibrary/manual_diagn_lab_meas_rub_sp.pdf
- **Organización Mundial de la Salud.** Sarampión [en línea]. 5 de diciembre de 2019. [Consultado en marzo 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/measles>
- **Organización Panamericana de la Salud.** Orientaciones sobre las pruebas de sarampión y de la rubéola realizadas en la red de laboratorios de la Región de las Américas. Washington, DC: OPS; 2018. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34932>
- **Organización Panamericana de la Salud.** Sarampión [en línea]. [Consultado en marzo 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/sarampion>
- **Storr C, Sanftenberg L, Schelling J, Heininger U, Schneider A.** Measles Status- Barriers to Vaccination and Strategies for Overcoming Them. *Dtsch Arztebl Int.* 2018; 115(43): 723–730.
- **Strebel PM, Orenstein WA.** Measles. *N Engl J Med.* 2019; 381(4): 349-357.
- **Su S Bin, Chang HL, Chen KT.** Current status of mumps virus infection: Epidemiology, pathogenesis, and vaccine. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(5): 1686.