



VIRUS DEL SARAMPIÓN
¿ES POSIBLE SU ERRADICACIÓN?

MARÍA LÓPEZ GALÁN



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Trabajo Fin de Grado revisión bibliográfica

VIRUS DEL SARAMPIÓN

¿ES POSIBLE SU ERRADICACIÓN?

María López Galán

Grado en Farmacia

Departamento de Microbiología y Parasitología

Área de Microbiología

Tutores: Cristina Sánchez-Porro Álvarez

Antonio Ventosa Ucero

Sevilla, junio de 2022

RESUMEN

El virus del sarampión es uno de los virus más contagiosos de la infancia. Presenta una sintomatología característica destacando la aparición de un exantema maculopapuloso extendido a nivel corporal, y produce, en un 15% de los casos, importantes complicaciones. La no existencia de un tratamiento antiviral frente al virus del sarampión, sitúa la vacunación como el método sanitario más costo-efectivo. En 1989 la Organización Mundial de la Salud (OMS), junto a otras organizaciones e instituciones, plantean un objetivo común: erradicar el sarampión. Con este objetivo se refuerza la vacunación de rutina, las actividades de inmunización suplementarias y la vigilancia de los casos sospechosos de sarampión. La comparación con otros virus erradicados, como la viruela, demuestra que la erradicación del sarampión es viable biológicamente, pero numerosos factores impiden determinar la fecha exacta de su erradicación. Las pandemias, como el SARS Cov-2, y las guerras impiden la realización de las campañas de vacunación provocando un aumento en el número de casos de sarampión en años posteriores. Todo ello, asociado a la reducción en la financiación de la vacunación y al auge de los movimientos antivacunas, provoca un retroceso en el objetivo de la erradicación al restablecerse el sarampión endémico en países que lograron su eliminación, como Venezuela o Inglaterra. Los países libres de sarampión endémico son los más susceptibles de sufrir brotes importantes por el exceso de confianza en la no necesidad de actuar frente a una enfermedad prácticamente inexistente. A día de hoy, es importante continuar las campañas de vacunación y establecer un adecuado sistema de vigilancia que nos permita actuar rápidamente ante la aparición de un brote, así como determinar las personas susceptibles a contraer la enfermedad por falta de vacunación y la duración de la inmunidad producida por la vacuna del sarampión.

PALABRAS CLAVE: virus, sarampión, erradicación, vacuna

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. LOS VIRUS	5
1.2. EL VIRUS DEL SARAMPIÓN	7
1.3. LAS VACUNAS	9
1.4. LA VACUNA DEL SARAMPIÓN	11
1.5. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN FRENTE AL SARAMPIÓN	14
2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN	14
3. METODOLOGÍA	15
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	16
4.1. SIMILITUDES Y DIFERENCIAS CON OTROS VIRUS ERRADICADOS	16
4.2. ¿ES ERRADICABLE EL SARAMPIÓN?	20
4.3. LOS BROTES, ¿UN POSIBLE AVANCE EN LA ERRADICACIÓN O UN RETROCESO? 22	
4.4. EL RIESGO DE UNA ENFERMEDAD FANTASMA	23
4.5. ¿INMUNIDAD PARA TODA LA VIDA?	24
4.6. EL PROBLEMA NO ES ECONÓMICO	26
4.7. LAS PANDEMIAS Y EPIDEMIAS AMENAZAN LA ERRADICACIÓN	28
4.8. LOS CONFLICTOS BÉLICOS SON EL INICIO	31
4.9. LOS ANTIVACUNAS Y EL DAÑO DE LOS MEDIOS DE COMUNICACIÓN	32
5. CONCLUSIONES	35
6. BIBLIOGRAFÍA	35

1. INTRODUCCIÓN

1.1 LOS VIRUS

La primera definición de virus hacía relación a un agente filtrable capaz de producir una infección. Durante años se ha discutido sobre la consideración de los virus como seres vivos. Los virus poseen material genético y capacidad de replicación, pero estos precisan penetrar en una célula huésped que proporcione toda la maquinaria necesaria para que el virus se reproduzca (Ryu, 2017). Por otro lado, fuera de las células son inertes y tienen la capacidad física de formar cristales en solución (Taylor, 2014). André Lwoff, microbiólogo francés, describió los virus como “parásitos intracelulares obligados” constituidos por material genético protegido por una cubierta proteica conocida como cápsida (Sankaran y Weiss, 2021). La consolidación del término “virus” se remonta al siglo XIX, aunque Edward Jenner ya la empleó en 1798. Proviene del latín, cuyo significado es veneno (Sankaran y Weiss, 2021).

Existen textos de los antiguos griegos y romanos, como el texto de Tucídides del 430 a. C o la Biblia, que relatan síntomas de enfermedades que a día de hoy se conoce que sus agentes patógenos son virus (Taylor, 2014). La prueba más antigua de la presencia de enfermedades víricas se remonta al siglo XIII a. C, en una estela egipcia se observa un sacerdote con signos de polio (Ryu, 2017). En el siglo XVI, Girolamo Fracastoro plantea la existencia de agentes no visibles capaces de producir las enfermedades, empezando a aceptarse tras el descubrimiento del microscopio por Robert Hooke y Antonie van Leeuwenhoek a mediados del siglo XVII (Taylor, 2014). No es hasta 1892, cuando Dmitri Ivanovski se cercioró de que el filtrado de la salvia de una planta con la enfermedad del mosaico del tabaco continuaba siendo infeccioso. Beijerinck en 1898 observa que el filtrado precisaba células vivas para producir la enfermedad (Ryu, 2017). A ellos se les asocia el descubrimiento del primer virus, el virus del mosaico del tabaco. El primer virus animal descubierto fue el virus de la fiebre aftosa, hito reconocido a Loeffler y Frosch (MacLachlan y Dubovi, 2017). Alrededor de 1915, Twort y Felix d'Herelle descubren los bacteriófagos (virus de bacterias) (MacLachlan y Dubovi, 2017).

Los virus tienen pequeño tamaño rondando entre los 20nm (como los Parvovirus) y los 300nm, no siendo visibles al microscopio óptico. Existen excepciones en virus de amebas, conocidos como virus gigantes, por ejemplo, Mimivirus (500nm) y Pandoravirus (1,5µm) (Sevvana et al., 2021).

Los virus están constituidos por una cadena de ácido nucleico protegida por una cápside proteica de simetría variable, lo que se conoce como nucleocápside. Suelen tener simetría helicoidal o icosaédrica, existiendo algunos virus de simetría “compleja” como la familia *Poxviridae*

(MacLachlan y Dubovi, 2017). La cápside de los virus de simetría helicoidal está formada por la repetición de una única subunidad proteica en forma de hélice que envuelve el material genético, predominando en los virus de ARN. La simetría icosaédrica puede poseer hasta 3 subunidades proteicas diferentes enrolladas alrededor del material genético para constituir la cápside con simetría doble, triple o quintuple (Chappell y Dermody, 2015; Louten, 2016).

Algunos virus están envueltos por una membrana lipídica proveniente de la membrana plasmática de la célula infectada, conteniendo colesterol. Otros la obtienen de las membranas nucleares, el aparato de Golgi y el retículo endoplasmático, cuyas membranas no contienen colesterol. Este tipo de virus exponen las glicoproteínas de unión a las células en esta membrana y no son resistentes a los solventes orgánicos (MacLachlan y Dubovi, 2017).

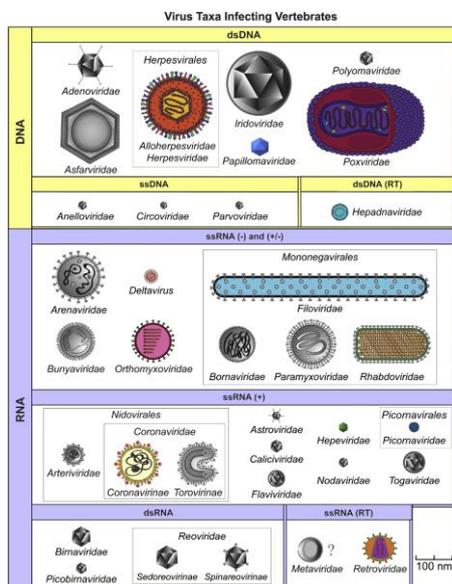


Figura 1. -Tipos de virus clasificados en función de su material genético (Louten, 2016).

El genoma viral presenta diferentes tamaños, existiendo virus de 3Kb y de 300Kb (Chappell y Dermody, 2015). La clasificación de Baltimore ejemplifica la diversidad genómica de los virus (Figura 1). En la actualidad, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) los clasifica en orden, familia, género y especie, en función de la similitud de sus propiedades físicas y químicas (Louten, 2016), así como las relaciones filogenéticas establecidas a través de la secuenciación de genomas virales (Kuhn, 2021).

La entrada de un virus en la célula está mediada por receptores celulares expuestos en la zona externa de la bicapa lipídica de esta. Cada virus posee la capacidad de reconocimiento y unión a unos receptores concretos que difieren del resto de virus (Boulant et al., 2015). Producida la unión, la entrada puede producirse por endocitosis o no implicar esta maquinaria, como es el caso de los virus envueltos que penetran en la célula por fusión de su membrana lipídica con la membrana celular de la célula huésped. En el interior celular ocurre el desensamblaje del virión dejando libre el genoma para su replicación y la producción de proteínas estructurales y no estructurales implicadas en este proceso (Chappell y Dermody, 2015). El proceso de replicación, transcripción y traducción es variable según la composición genómica del virus (Ryu, 2017). Finalmente, las subunidades proteicas se autoensamblan espontáneamente mediante fuerzas electrostáticas e hidrofóbicas, conteniendo en su interior el ácido nucleico (Louten, 2016). Los virus envueltos se recubren de la membrana plasmática

con las glicoproteínas superficiales del virus expuestas en ella al salir de la célula infectada (Chappell y Dermody, 2015).

1.2 EL VIRUS DEL SARAMPIÓN

El sarampión es una de las enfermedades más contagiosas que se conocen, producida por el virus del sarampión. Perteneciente a la familia *Paramixoviridae*, género *Morbillivirus*, se conocen 24 genotipos del virus del sarampión según la secuencia C terminal del gen N, algunos ya erradicados (Griffin, 2018). Es un virus esférico envuelto por una bicapa lipídica que presenta las proteínas implicadas en la entrada del virus en la célula, la hemaglutinina y la glicoproteína de fusión. La cadena de ARN monocatenario de polaridad negativa, presente en la nucleocápsida, está conformado por 16kb y codifican un total de 8 proteínas (Griffin et al., 2012), 6 están presentes en el virión (glicoproteína de fusión (F), hemaglutinina (H), proteína de la nucleocápsida (N), fosfoproteína (P), polimerasa (L) y proteína matriz (M)) y 2 son proteínas no estructurales (V y C) (Figura 2) (Griffin, 2018).

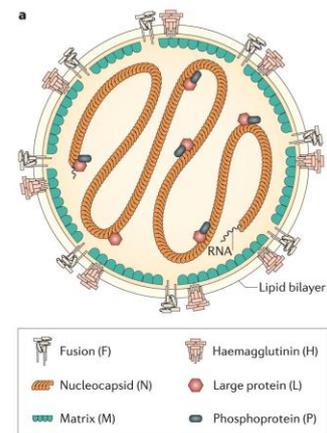


Figura 2. -Estructura del virus del sarampión (Griffin et al., 2012).

El virus del sarampión tiene su origen en un ancestro común con el virus de la peste bovina, aunque existe controversia sobre el año de su aparición. Algunos autores lo datan del siglo VI a. C, cuando se formaron las primeras ciudades de aproximadamente 250.000 habitantes, por la posibilidad de mantener la transmisión en humanos del virus tras un contagio humano de la peste bovina (Düx et al., 2020). La enfermedad del sarampión se caracteriza por un exantema maculopapuloso. La existencia de otras enfermedades exantémicas dificultó su distinción, siendo Sydenham en 1627 quien distingue el sarampión de la escarlatina clasificándolo como primera enfermedad exantémica (Moraga-Llop, 2020). En la época persa el médico Al-Razi realizó una descripción clínica de la enfermedad, la más antigua conocida (Düx et al., 2020). El primer genoma aislado, en 1954, pertenece a la cepa Edmonston, y fue usado posteriormente para la elaboración de la vacuna del sarampión (Düx et al., 2020).

La principal vía de transmisión del virus del sarampión es por vía aérea, a través de gotículas expulsadas por las vías respiratorias, viables en el aire durante varias horas (Red de Vigilancia Epidemiológica de la Comunidad de Madrid, 2019). El virus del sarampión penetra en las vías respiratorias o la conjuntiva a través de la unión de la hemaglutinina a la molécula de activación linfocítica de señalización (SLAM) o CD150, presente en las células inmunitarias activadas como

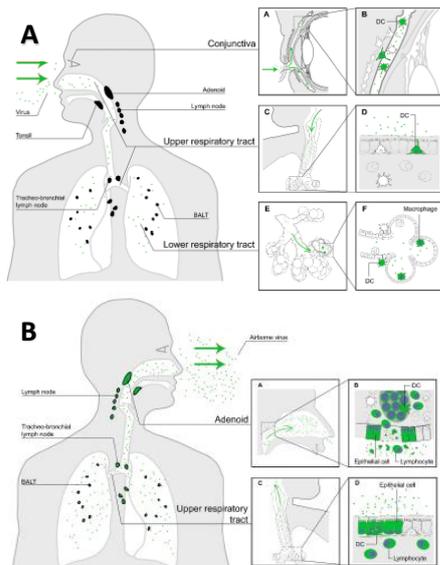


Figura 3. -A. Mecanismo de entrada del virus del sarampión en el organismo. B. Mecanismo de liberación del virus del sarampión del organismo al ambiente. (Laksono et al., 2016).

los macrófagos o las células dendríticas inmaduras (Figura 3) (Griffin et al., 2012). Estas células infectadas se dirigen al sistema linfático, donde tras numerosas replications, se diseminan hacia múltiples tejidos. Una de las principales células diana son las células epiteliales. El virus se une a estas células a través del receptor nectina-4. La presencia de nectina-4 en las células endoteliales y los queratinocitos de la piel se relaciona con la aparición del exantema típico del sarampión. El virus, a través de las células epiteliales respiratorias, se deposita en el moco, expulsándolo al aire al toser (Figura 3) (Laksono et al., 2016). A través de la respuesta del sistema inmune adaptativo, el virus es eliminado en 14-18 días, permaneciendo el ARN no infectante en el organismo durante 4-6 meses. Sin embargo, puede

producirse una infección persistente si el virus alcanza las neuronas y células gliales (Griffin et al., 2012).

El sarampión es una enfermedad de la infancia que producía, antes de la aparición de la vacuna, dos millones de muertes anuales (Hayman, 2019). Los casos suelen ser más numerosos en el cambio de estación de invierno a primavera, y suelen ocurrir por ciclos bianuales (Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), 2000). Su sintomatología se inicia 8-12 días tras el contagio, produciéndose una fase prodrómica, caracterizada por fiebre, tos y conjuntivitis. En algunos niños aparecen un enantema en la mucosa bucal, conocido como manchas de Koplik. A los 4 días aparece un exantema maculopapuloso y no pruriginoso, que se inicia en la región retroauricular extendiéndose hacia cara, cuello, tronco y extremidades (Figura 4). El exantema, junto al resto de síntomas, suele desaparecer en un periodo de 7 días tras su inicio, persistiendo algo más la tos (Moraga-Llop, 2020).



Figura 4. -Signos de la enfermedad del sarampión (manchas de Koplik y exantema maculopapuloso) (Moraga-Llop, 2020).

Varios estudios han demostrado que la infección por el virus del sarampión produce una “amnesia inmunitaria” frente a otros patógenos. Esto explica la aparición de complicaciones por infecciones como la otitis media, la laringotraqueobronquitis o la neumonía (OMS, 2009). Una de las complicaciones más graves es la panencefalitis esclerosante subaguda, apareciendo 7-11 años tras la enfermedad, por una infección crónica del virus del sarampión en el Sistema Nervioso Central (SNC). La tasa de letalidad por sarampión es del 5-15%, principalmente por complicaciones posteriores como la neumonía y la encefalitis (Moraga-Llop, 2020). Los lactantes, inmunodeprimidos y los niños desnutridos presentan mayor riesgo de complicaciones (OMS, 2009).

A día de hoy no existe un antiviral para combatir la enfermedad, pero se ha visto que la inmunidad producida por el organismo frente a la infección por virus del sarampión es fuerte y prolongada en el tiempo. Una de las medidas que se toman para reducir la mortalidad por sarampión es la administración de vitamina A, previniendo además la ceguera producida por queratoconjuntivitis. Se ha usado la ribavirina y el interferón-alfa para el tratamiento de las complicaciones del SNC derivadas del sarampión, así como antibióticos para tratar las infecciones oportunistas asociadas (Moss y Griffin, 2012). Tras el contacto con un contagiado en personas inmunodeprimidas, embarazadas y lactantes, se administra inmunoglobulina (Ig) inespecífica Beriglobina® (Red de Vigilancia Epidemiológica de la Comunidad de Madrid, 2019). De ahí la importancia de la vacuna frente al sarampión para combatir esta enfermedad.

1.3 LAS VACUNAS

Los antecedentes de la vacunación se remontan a 1022 d. C, cuando aparece el primer texto donde se trata el empleo de las pústulas de enfermos para tratar la viruela. Esta práctica ya se realizaba en China e India, antes de 1022, pero no es hasta el siglo XVIII cuando se le da el nombre de “variación”. La aparición de la primera vacuna se remonta a 1796, año en que Edward Jenner emplea pus de pústulas de ganaderos infectados con la viruela bovina como vacuna contra la viruela humana (Khardori, 2022). El nombre de “vacuna” deriva del empleo de la viruela vacuna como primera vacuna. Pasteur amplió este concepto al desarrollar una vacuna contra el cólera aviar, y definió los métodos de atenuación de microorganismos para su empleo como vacunas (Criado et al., 2008). Otro de sus logros, en 1885, fue la prevención de la rabia con virus atenuados de esta (Khardori, 2022).

La vacunación es el proceso de administración de una vacuna destinado a producir una inmunidad activa de manera artificial en el paciente. La administración de patógenos o sus productos proporciona al paciente la producción de anticuerpos y células de memoria,

protegiendo a la persona frente a diversas enfermedades, durante largos periodos de tiempo. El desarrollo de la inmunidad no es inmediato, el organismo tarda varias semanas en producir los anticuerpos y células que protegerán al organismo en un contacto futuro con el agente etiológico de la enfermedad de la que ha sido vacunado. Por ello se dice que las vacunas son medicamentos preventivos, en su mayoría (Madigan et al., 2015).

Las vacunas están constituidas por el o los antígenos (Ag) encargados de producir la inmunidad, junto a otros excipientes como adyuvantes, conservantes, estabilizadores o antibióticos. Existe una amplia variedad de tipos de vacunas. En las vacunas virales el antígeno suele ser el patógeno muerto o inactivado con formaldehído, fenol o mediante calor, o vivo y/o atenuado (Tabla 1). Entre las vacunas diseñadas para la prevención de infecciones bacterianas también se emplean toxoides como antígenos (Madigan et al., 2015).

Tabla 1. -Características y principales diferencias entre vacunas atenuadas y vacunas inactivadas (Criado et al., 2008; Madigan et al., 2015).

VACUNA DE ORGANISMOS VIVOS O ATENUADOS	VACUNA DE ORGANISMOS MUERTOS O INACTIVADOS
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Compuesta por cepa mutante del microorganismo cuya virulencia ha sido eliminada. ❖ Puede producir la enfermedad. ❖ Es reactógena. ❖ Produce inmunidad humoral y celular de larga duración. ❖ Una única dosis es eficaz. ❖ Debe ser almacenada en frío y su vida útil es reducida. ❖ Difícil obtención y mantenimiento de cepas atenuadas. 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Compuesta por el microorganismo inactivado. ❖ No produce la enfermedad. ❖ Es poco reactógena. ❖ Produce una respuesta inmunitaria humoral corta y activa la memoria inmunológica. ❖ Es necesario dosis de recuerdo y el empleo de adyuvantes. ❖ Fácil de conservar y de larga vida útil. ❖ Fácil de fabricar y segura.
EJEMPLOS: vacuna del sarampión vacuna de la tuberculosis	EJEMPLOS: vacuna de la poliomielitis (Salk) vacuna del cólera

Existen además muchas investigaciones para el desarrollo de nuevas vacunas más efectivas, como las vacunas de ARNm y ADN (Tabla 2) (Criado et al., 2008).

Tabla 2. -Otros tipos de vacunas (Criado et al., 2008; Ghattas et al., 2021; Madigan et al., 2015).

VACUNA	CARACTERÍSTICAS	EJEMPLO
VACUNA DE TOXOIDES	Constituida por toxina bacteriana inactivada por métodos químicos, como el formaldehído. Protegen frente a la toxina, pero no contra la bacteria productora.	Vacuna del tétano
VACUNA DE ADN RECOMBINANTE	Empleo de la tecnología de ADN recombinante con el fin de clonar el gen que codifica el Ag del virus seleccionado, expresándolo en el genoma del virus vaccinia.	Vacuna recombinante vaccinia-rabia
VACUNA CON VECTORES VACUNALES	Se emplean microorganismos (virus de la viruela vacuna, adenovirus, <i>Salmonella typhimurium</i> , <i>Mycobacterium bovis</i>) como vectores de expresión de antígenos (Ag) o epítopos de otros microorganismos.	Vacuna del ébola
VACUNA DE SUBUNIDADES PROTEICAS	Expresión en una célula heteróloga adecuada, del gen clonado del patógeno que codifica la proteína que actuará como antígeno (Ag).	Vacuna de la hepatitis B
VACUNAS CONJUGADAS	Unión covalente de un toxoide proteico con polisacáridos de bacterias.	Vacuna anti-pneumocócica
VACUNAS DE ARNm O ADN	Empleo de plásmidos o ARNm en el que se clona el antígeno (Ag) del microorganismo. Al entrar en las células del hospedador se replica produciendo proteínas que activan la respuesta inmune.	Vacuna del COVID-19 (Pfizer o Moderna)

La clasificación de las vacunas es muy amplia. Pueden utilizarse para prevenir enfermedades víricas o bacterianas, clasificarse según el tipo de antígeno (Ag) que contienen o según su composición. Esta última las divide en monovalentes, solo un Ag, polivalentes, diversos tipos antigénicos de un mismo microorganismo, o combinadas, varios Ag de distintos microorganismos (Madigan et al., 2015).

Las vacunas son uno de los medicamentos más costo-efectivos, pues durante décadas han reducido notablemente la mortalidad y morbilidad de numerosas enfermedades, reduciendo los costes y permitiendo la mejora en salud en países en desarrollo (Criado et al., 2008; Ghattas et al., 2021).

1.4 LA VACUNA DEL SARAMPIÓN

Como se ha comentado, el sarampión es una de las enfermedades más contagiosas con una R_0 (número de reproducción básico) de 12 a 18, es decir, cada caso primario de sarampión puede producir una media de 12 a 18 casos secundarios (Guerra et al., 2017). Su alta tasa de contagio hace necesaria una cobertura de vacunación homogénea del 95% de la población para limitar la transmisión (OMS, 2012).

Las primeras vacunas contenían la cepa Edmonston B. El nombre hace referencia al joven de 13 años, David Edmonston, de cuya sangre aislaron por primera vez (por cultivo en células de riñón), el virus del sarampión en 1954 Enders y Peebles. En 1963, se comercializaron en Estados Unidos (EEUU) dos vacunas contra el sarampión, una vacuna de virus inactivado con formalina y otra con virus vivo atenuado, siendo la primera de ellas retirada posteriormente por producir un sarampión atípico. Se desarrollaron nuevas cepas de virus atenuados con el fin de disminuir las reacciones adversas de la vacuna Edmonston B. Algunas de ellas fueron las cepas Moraten, Schwarz, Edmonston-Zagreb (Griffin, 2018).

Los virus atenuados de la vacuna del sarampión presentan una replicación en el tejido linfoide inferior al que produce el virus salvaje, reduciéndose la gravedad de la enfermedad. La atenuación se produce tras varios pases de replicación, primero en cultivos celulares humanos y actualmente en fibroblastos de embrión de pollo (Griffin, 2018). Entre los excipientes que constituyen la vacuna del sarampión se encuentran sorbitol, gelatina hidrolizada y neomicina (OMS, 2009).

A diferencia del virus del sarampión salvaje, el vacunal tiene la capacidad de unirse a un tercer receptor celular, la proteína CD46 (Laksono et al., 2016), explicado por la presencia de una tirosina (Tyr) en el nucleótido 481 y una glicina (Gly) en posición 546 (solo Moraten) del gen que

codifica la hemaglutinina. Esto produce una respuesta inmune mediada por células T y anticuerpos (Ac) específicos frente a la hemaglutinina viral, protegiendo durante largos periodos de tiempo contra todos los genotipos del virus del sarampión (Griffin, 2018).

Para la prevención del sarampión, a nivel nacional en el calendario de vacunación infantil contamos con la vacuna triple vírica, autorizada en 1971, conformada por virus vivos atenuados de tres enfermedades víricas de la infancia: la rubeola, el sarampión y las paperas (Tabla 3) (Lievano et al., 2012). La primera vacuna frente al sarampión se introdujo en España en 1978 para bebés de 9 meses, sustituyéndose por una única vacuna triple vírica a los 15 meses en 1981. La segunda dosis se incorpora al calendario de vacunación en 1995 para niños entre 11 y 13 años, siendo pionera la ciudad de Barcelona al introducirla en 1988. En 1999 se establecen los 3-6 años como la edad indicada para la segunda dosis de triple vírica (ISCIII, 2000).

En otras regiones del mundo, la vacuna empleada es monovalente, incluyendo únicamente la cepa atenuada del sarampión. Se aprecia un avance en el empleo de una vacuna frente al sarampión y la rubeola como un esfuerzo hacia la erradicación de ambas enfermedades, y una ventaja para evitar el rechazo a la vacunación y la mortalidad por estas enfermedades (OMS, 2012).

Tabla 3. -Vacunas comercializadas en España que contienen cepas de sarampión atenuadas y sus características (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), 2022). *Cese de la comercialización en 2018 y suspendido en 2021.

NOMBRE COMERCIAL	TRIPLE VÍRICA		TRIPLE VÍRICA Y VARICELA	
	PRIORIX®	M-M-RVAXPRO®	PROQUAD®	PRIORIX-TETRA®*
TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN	Glaxosmithkline, S.A.	MSD Vaccines	MSD Vaccines	Glaxosmithkline, S.A.
AÑO DE AUTORIZACIÓN	1999	2006	2006	2015
PRESENTACIÓN	Polvo y disolvente para solución inyectable en jeringa precargada	Polvo y disolvente en jeringa precargada para suspensión inyectable	Polvo y disolvente en jeringa precargada para suspensión inyectable	Polvo y disolvente para solución inyectable en jeringa precargada.
CEPA SARAMPIÓN	Schwarz	Enders' Edmonston	Enders' Edmonston	Schwarz
1ª DOSIS	12 meses	12 meses	12 meses	11 meses
2ª DOSIS	3 meses después de la 1ª	4 semanas después de la 1ª	3 meses después de la 1ª	3 meses después de la 1ª
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	Intramuscular Subcutánea	Intramuscular Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea
REACCIONES ADVERSAS	Fiebre, hinchazón y dolor en el punto de inyección			
CONTRAINDICACIÓN	Inmunodeficiencia primaria y adquirida (VIH), embarazadas, hipersensibilidad			

El virus del sarampión es inestable frente a pH extremos, altas temperaturas y la luz (OMS, 2009). Este problema no ha sido resuelto en el desarrollo de vacunas del sarampión. Las condiciones de conservación de estas vacunas son refrigeradas entre los 2 y 8°C. Una vez reconstituidas pueden mantenerse refrigeradas (2-8°C) no más de 8h (AEMPS, 2022).

Inicialmente, la pauta era de una única dosis entre los 9 y 12 meses, ampliándose a 2 dosis para evitar fallos de cobertura frente al sarampión de la primera dosis. Los lactantes se consideran protegidos por los anticuerpos maternos. Varios estudios han reflejado que la primera dosis debe ser administrada a los 12 meses al producir una seroconversión del 98% frente al 80-85% que se produce en la administración a los 9 meses (Moss y Griffin, 2012).

En el calendario de vacunación de la Asociación Española de Pediatría (AEP) se aconseja la vacunación con triple vírica a los 12 meses, con una dosis de recuerdo a los 3-4 años (AEP, 2022) (Figura 5). A nivel mundial la vacunación con la primera dosis se hace entre los 9 y los 15 meses de vida, según el país, mediante

programas de vacunación de rutina (OMS, 2022). Las diferencias de administración de la segunda dosis son mayores a nivel mundial, encontrando países que la incluyen en el calendario vacunal entre los 2 y los 15 años y otros en los que todavía no se ha introducido en los programas de rutina. La dificultad de administrar una segunda dosis en países en desarrollo se intenta paliar con las actividades suplementarias de inmunización (SIA) (Portnoy et al., 2018).

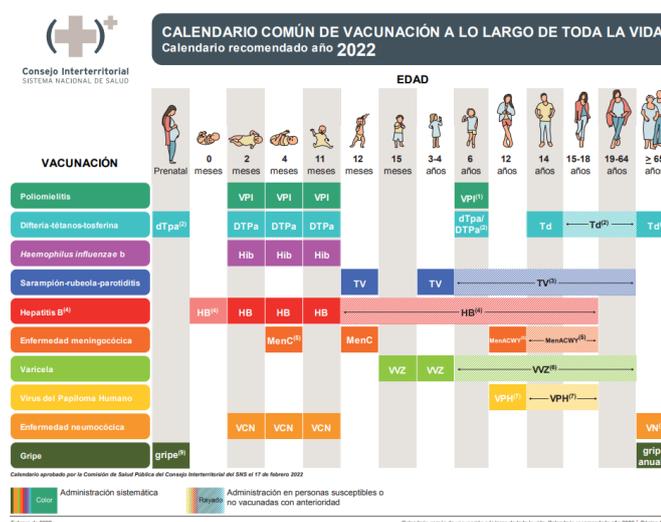


Figura 5. -Calendario de vacunación de España de 2022 (Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, 2022).

En España se ha planteado una vacunación de rescate para los nacidos a partir de 1970, para cubrir la brecha de vacunación de personas no vacunadas que no pasaron el sarampión o vacunadas con una sola dosis (Figura 5) (Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, 2022).

Con vistas al futuro, la vacuna del sarampión está siendo estudiada como vector de vacunas frente a los virus del dengue, chikungunya, Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), Nilo occidental y virus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS). La aplicación más importante en un futuro podría ser su empleo en la terapia del cáncer por su efecto citolítico (Griffin, 2018).

1.5 PROTOCOLO DE ACTUACIÓN FRENTE AL SARAMPIÓN

El sarampión está considerado como una Enfermedad de Declaración Obligatoria (EDO) desde 1900, en concreto de declaración urgente, notificándose cualquier sospecha de caso ese mismo día. Se considera brote la notificación de 2 casos sospechosos, cuyo criterio es la presencia de fiebre y exantema, acompañado de tos, rinitis o conjuntivitis (Red de Vigilancia Epidemiológica de la Comunidad de Madrid, 2019).

Para la erradicación del sarampión una pieza clave es la vacunación, pero no es la única. Debe existir un protocolo de vigilancia del sarampión, sobre todo a la hora de determinar si un caso es importado o endémico. Ante la aparición de un caso sospechoso este deberá ser notificado y estudiado. Existen diversas pruebas de laboratorio para determinar la aparición de un caso confirmado de sarampión como se muestra en la Tabla 4. Estos análisis son llevados a cabo por una red de laboratorios de sarampión (LabNet) acreditados por la OMS. La determinación de la cepa causal permite conocer si se trata de un caso endémico, importado o si la cepa causante de los síntomas es la vacunal (Red de Vigilancia Epidemiológica de la Comunidad de Madrid, 2019).

Deberá establecerse un seguimiento de los contactos 4 días antes de la aparición del exantema y 4 días después de este, aplicando las correspondientes medidas de control según el riesgo, como la vacunación, administración de inmunoglobulina inespecífica o el aislamiento (ISCIII, 2000).

Tabla 4. -Pruebas de diagnóstico del sarampión protocolizadas (ISCIII, 2000; ISCIII, 2013; Red de Vigilancia Epidemiológica de la Comunidad de Madrid, 2019).

PRUEBA DIAGNÓSTICA	BASE	MUESTRA	TOMA DE MUESTRA
Serológica (de elección)	Detección de IgM específica.	-Sangre sin anticoagulante (suero)	4-8 días tras el inicio del exantema; no más de 28 días
	Seroconversión de IgG	-Sangre sin anticoagulante (suero)	Tras IgM negativa, 2ª muestra días 10 – 20 tras exantema
RT-PCR	Identificación del virus	-Exudado faríngeo -Orina	7 días tras el exantema, no más de 10 días
	Genotipado		

2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN

El sarampión es una de las enfermedades de la infancia más contagiosas. El sarampión produce síntomas leves en los niños, pero un 15% de los casos de sarampión presentan graves complicaciones. Estas razones hacen que la principal medida sanitaria para el sarampión sea su prevención mediante la vacunación. Una vacuna eficaz frente al sarampión y la colaboración de

distintas organizaciones que posibilitan su financiación en países de bajos y medianos ingresos, permiten a la OMS plantear un objetivo, la erradicación del sarampión. Muchas regiones de la OMS afirmaron poder eliminar el sarampión en su región antes de 2020, pero la OMS pone la mirada en el año 2030 para la erradicación del virus del sarampión.

El principal objetivo de este Trabajo Fin de Grado es realizar una revisión bibliográfica de la situación actual del sarampión a nivel mundial, que permita obtener una visión global de los avances e impedimentos en el camino hacia la erradicación del virus del sarampión.

Otros objetivos concretos que se tratarán en este Trabajo Fin de Grado son:

- Determinar si la erradicación del virus del sarampión es viable.
- Analizar los factores que influyen en la eliminación del sarampión y como influyen.
- Estudiar las dificultades que plantea la eliminación del sarampión.
- Discutir si las medidas frente al virus del sarampión planteadas por instituciones sanitarias son correctas y aplicadas en la práctica a nivel mundial.

3. METODOLOGÍA

El primer paso metodológico de este Trabajo Fin de Grado ha sido obtener información de organismos oficiales, entre los que destaco, la OMS, el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) o el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Estos organismos junto a la Cruz Roja de Estados Unidos y la Fundación Pro Naciones Unidas controlan la iniciativa sarampión y rubeola. La información sobre los objetivos planteados a lo largo de los años y la evolución del sarampión desde que se inició la iniciativa hasta la actualidad muestran una idea general sobre los principales temas a tratar en este trabajo. A nivel nacional, el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y el Centro Nacional de Epidemiología (CNE), muestran los protocolos de actuación en España y la situación del sarampión actualmente.

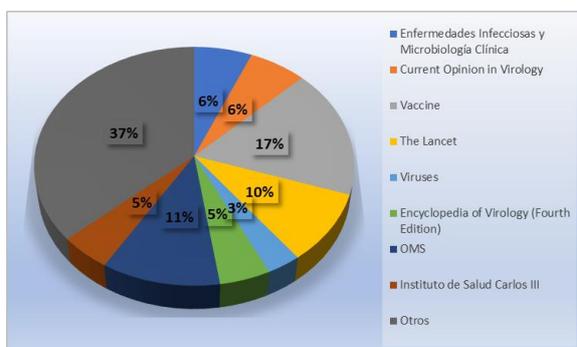


Figura 6. Porcentaje de artículos empleados en el Trabajo Fin de Grado obtenidos de las diferentes revistas.

Para este Trabajo de Fin de Grado se ha realizado una búsqueda bibliográfica recopilando aproximadamente un total de 60 artículos de diferentes revistas (Figura 6). Las palabras clave generales empleadas fueron 'virus', 'measles', y 'vaccine' y algunas de las palabras clave específicas usadas fueron 'eradication', 'history' o 'ébola'. Las bases de

datos empleadas en la búsqueda fueron “Pubmed”, “ScienceDirect”, “Scopus” y “PMC” (Pubmed central).

Los artículos seleccionados se encuadran en su mayoría en el periodo de tiempo entre 2010 y 2021, con el fin de obtener los datos y la información más actual sobre este tema. Para la introducción se realizó un filtrado por tipo de publicación, centrándose en revisiones y capítulos de libros.

La selección de los artículos se ha realizado según el título y resumen de los artículos, principalmente en artículos empleados en el apartado de resultados y discusión donde se ha buscado información específica de algunos temas, como el ébola o los antivacunas, o zonas geográficas. Como método de búsqueda se ha empleado el operador booleano “AND”, especificando los campos de búsqueda como título de algunas palabras clave.

Se utilizaron datos de vacunación y casos de sarampión, para la realización de gráficos, publicados en la página web de la Organización Mundial de la Salud y se obtuvo el precio de las vacunas de documentos publicados por UNICEF. La información sobre la parte de tecnología farmacéutica de las vacunas del sarampión se obtuvo de las fichas técnicas publicadas en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Se empleó un libro: Brock. Biología de los Microorganismos. Pearson 14ª edición. Editores Madigan MT, Martinko JM, Dunlap PV y Clark DP, como complemento a los artículos empleados en la introducción.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 SIMILITUDES Y DIFERENCIAS CON OTROS VIRUS ERRADICADOS

Cuando hablamos de erradicación es fácil pensar en la viruela, pero no ha sido la única. Dos virus más han sido erradicados. En 2021 se dio por erradicado el virus de la polio, aunque actualmente siguen apareciendo casos en Pakistán y Afganistán, por lo que todavía debemos ser precavidos ante esta enfermedad (Balakrishnan, 2021). El segundo virus erradicado fue el virus de la peste bovina, que no afecta a humanos. La razón por la que es necesario hablar de él está plasmada en la introducción, el virus del sarampión comparte ancestro común con el virus de la peste bovina (Düx et al., 2020).

La viruela fue erradicada en 1980 tras un largo proceso que tiene su origen en 1803 cuando la corona española se propuso la vacunación con viruela vacuna, descubierta por Edward Jenner, de todos los habitantes de Filipinas. El fin de la viruela en EEUU se produjo en 1897, seguido por

su erradicación en Europa a principios del siglo XX. La alta mortalidad por viruela prevalente en 1950 intensificó las ideas de erradicación de la viruela con campañas a partir de 1959. Somalia fue el último país en erradicar la viruela en 1977 (Taylor, 2014).

La poliomielitis podría ser la tercera enfermedad erradicada, aunque en 2022 hay 2 países donde la polio continúa siendo endémica: Pakistán y Afganistán (Balakrishnan, 2021). Existen dos tipos de vacunas diferentes contra la polio, la vacuna Salk de virus inactivados y la vacuna Sabin oral de virus vivos atenuados. La vacuna Sabin ha sido la más utilizada en las campañas de vacunación por su facilidad de administración en países en vías de desarrollo, pero tenía un problema, los virus atenuados eran capaces de producir y transmitir la enfermedad, por lo que se plantea utilizar en su lugar la vacuna Salk, más segura. La puesta en marcha de un plan de erradicación de la polio data de 1988 y en 2022 cinco de las seis regiones de la OMS han conseguido su erradicación a falta de Afganistán y Pakistán. La desconfianza política en la vacunación y las guerras civiles son los muros que impiden declarar la polio erradicada (Taylor, 2014).

El virus de la viruela, el virus de la polio y el virus del sarampión tienen similitudes y diferencias (Tabla 5). Una de las similitudes que hace pensar en la posibilidad de erradicación es la no existencia de reservorios no humanos. Estas enfermedades únicamente se producían en el ser humano (Conis, 2019).

Tabla 5. -Características principales del virus del sarampión, variola virus y poliovirus y de las enfermedades que producen (Dudek y Knipe, 2006; García-Sánchez et al, 2015; Madigan et al., 2015).

	VIRUS DEL SARAPIÓN	VIRUS VIRUELA	POLIOVIRUS
MATERIAL GENÉTICO	ssARN (-)	dsADN	ssARN (+)
VACUNA	Virus vivos atenuados	Virus vaccinia vivos atenuados	-Vacuna Salk: virus inactivados -Vacuna Sabin: virus atenuados
PAUTA DE VACUNACIÓN	2 dosis (12 meses y 3-4 años)	1 dosis (20 meses) (Ya no incluida)	4 dosis (2, 4, 11 meses y 6 años)
HOSPEDADOR	Humano	Humano	Humano
TRANSMISIÓN	Vía aérea	Vía aérea y contacto directo.	Vía fecal-oral
SÍNTOMAS CARACTERÍSTICOS	-Fiebre -Tos -Conjuntivitis -Manchas de Koplik -Exantema maculopapuloso	-Fiebre alta -Cefalea, mialgia, artralgia - Náuseas, vómitos -Pápulas con pus	-Fiebre -Cefalea -Vómitos -Rigidez del cuello -Dolor de las extremidades (90% de casos asintomáticos)
SECUELAS	-Infecciones (otitis, neumonía) -Panencefalitis esclerosante subaguda	-Cicatrices de las pápulas	-Parálisis irreversible, principalmente de las piernas -Parálisis de los músculos respiratorio (5-10% mortalidad)
R0	18	7	7
INMUNIDAD DE GRUPO	94%	85%	86%
TASA DE LETALIDAD	1-3% (en algunas zonas 10-30%)	30-95%	4-6% (10-20% en adultos)

La idea de erradicar enfermedades surge a raíz de la aparición de un método que permitió prevenirlas, la vacunación. Para erradicar una enfermedad es preciso que exista una vacuna contra ella. A lo largo de los años se han ido desarrollando cada vez más vacunas, entre ellas, la vacuna de la viruela en 1796, la vacuna de la polio en 1954 y la vacuna del sarampión en 1963.

Es de destacar el número de dosis necesarias de cada vacuna para conseguir la inmunidad correcta. La vacuna de la viruela solo necesitó de 1 dosis, mientras que la vacuna de la polio tiene una pauta de 4 dosis (Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, 2022). Las coberturas de vacunación suelen ser adecuadas con la primera dosis, pero la administración de una segunda dosis suele tener una cobertura de vacunación menor, pues muchas personas creen que una dosis es suficiente para estar protegido frente a la enfermedad. Este efecto sería extrapolable a cualquier vacuna, entre ellas la vacuna de la polio que precisa de 4 dosis para tener una correcta inmunidad frente a la enfermedad. Por esta razón se podría pensar que el sarampión debe ser más fácil de erradicar que la poliomielitis al ser mayor el porcentaje de cumplimiento de la pauta de vacunación completa.

Dos razones negarían la afirmación anterior: la vía de transmisión y la probabilidad de contagio. La viruela y el sarampión son enfermedades de transmisión aérea, a diferencia de la polio cuya vía de transmisión es fecal-oral. Más explicativo es el número reproductivo básico (R_0). Como se ha visto el virus del sarampión es capaz de producir 18 casos secundarios de sarampión a partir de un caso primario, precisando por ello una cobertura de vacunación del 94% para obtener la inmunidad de grupo. En el caso del poliovirus y del variola virus la inmunidad de grupo se obtendría al vacunar al 85% de la población, siendo solo 7 los casos secundarios que produciría el caso primario, la mitad de los producidos por el virus del sarampión, uno de los virus más contagiosos (Madigan et al., 2015).

La vacunación no fue igualmente aceptada en sus inicios para estas tres enfermedades.

La viruela era una enfermedad que produjo más 300 millones de muertes en el siglo XX en todo el mundo. La aparición en el siglo XVIII de un nuevo método de prevención de enfermedades, la inoculación de pus de pústulas producidas por la viruela vacuna se tomó con cierto escepticismo, pero la alta mortalidad de esta enfermedad y el afán de popularidad ante la aparición de este novedoso método que por su efectividad produciría elevados ingresos económicos, hizo que la gente decidiera ser vacunada frente a la viruela (Cunha, 2014).

La polio es una enfermedad productora de importantes secuelas físicas, como parálisis irreversible de las extremidades inferiores. Una de las enfermedades más temidas de la posguerra (Conis, 2019). La aparición de una vacuna en 1954 fue aceptada por el miedo que se tenía a esta enfermedad y a sus secuelas visibles (Khardori, 2022). Estas secuelas recordaban a las personas la gravedad de la enfermedad, pero en la actualidad no es fácil ver niños con secuelas de la polio que recuerden a los padres la importancia de la vacunación para prevenir esta enfermedad.

El sarampión siempre ha sido considerado una enfermedad de la infancia (Hardori, 2022) que no tiene graves consecuencias, pero está demostrado que el sarampión puede producir graves complicaciones, aunque a diferencia de la polio, no existe un daño físico que nos recuerde que el sarampión no es una simple erucción que contraeremos una sola vez en la vida. El rechazo de la vacuna del sarampión empieza con esta idea de “típica enfermedad de la infancia”, infravalorando lo que esta enfermedad puede producir. Idea mantenida en el tiempo, e incluso agravada en la actualidad con su eliminación. Muchos padres jóvenes no han visto ni oído los efectos que el virus del sarampión puede producir. El mayor problema por el que existe rechazo a las vacunas es la desinformación sobre las enfermedades y el exceso de información errónea sobre las vacunas (Conis, 2019).

Otro punto importante en la erradicación de un virus es la vigilancia de la enfermedad. Para establecer un correcto sistema de vigilancia lo primero es reconocer la enfermedad, algo difícil en el caso del sarampión y la viruela. Establecer los primeros casos de estas enfermedades es difícil, se sabe que ambas enfermedades aparecieron hace siglos, pero la dificultad de diferenciarlas de otras enfermedades exantémicas ha perdurado años, incluso hasta 1751 no se estableció la diferencia entre el sarampión y la viruela, hito de Thomas Sydenham (Cunha, 2014). A día de hoy, todavía es difícil diferenciar el sarampión de otras enfermedades exantémicas como la rubeola, complicando su diagnóstico temprano y la aplicación de medidas para la prevención de brotes.

El virus de la peste bovina es un *Morbillivirus*, por lo que sus características estructurales y su epidemiología son idénticas a las del virus del sarampión. Es un virus de transmisión aérea con alta capacidad de contagio y un único reservorio, en este caso el ganado bovino. Campañas de vacunación con la vacuna Walter de virus atenuados contribuyeron a la erradicación de la peste bovina declarada en 2011, aunque el último caso diagnosticado fue en Kenia en 2001. La erradicación del virus de la peste bovina proporciona un argumento para corroborar que la erradicación del sarampión es viable biológicamente (de Swart et al., 2012).

Al analizar las medidas empleadas para la erradicación del virus de la peste bovina se encuentran limitaciones que nos impiden extrapolarla al virus del sarampión. En ambos virus el foco de atención está en las campañas de vacunación, pero las dificultades de estas son diferentes. La vacuna de la peste bovina es termoestable a diferencia de la vacuna del sarampión que es termolábil, precisando infraestructuras adecuadas para mantener la cadena de frío (de Swart et al., 2012).

No hay que olvidar que el virus de la peste bovina afecta a las vacas. El último paso en su erradicación consistió en la detención de los programas de vacunación, con el fin de determinar y aislar los últimos focos. Esta decisión no es extrapolable a la población humana, principalmente por su libertad de movimiento a nivel mundial (de Swart et al., 2012).

4.2 ¿ES ERRADICABLE EL SARAMPIÓN?

Existe a nivel mundial un plan estratégico de erradicación del sarampión, iniciado en el año 1989 por un conjunto de organismos entre los que se encuentra la Organización Mundial de la Salud (OMS). Sus planteamientos se basan en la observación del descenso de mortalidad que producía la enfermedad a raíz de la aparición de la vacuna, que llevó a la región de las Américas a estar libre de casos de sarampión autóctonos en el año 2002.

En 2010 se realizó una Consulta Mundial para determinar si es factible erradicar el sarampión, concluyéndose que la erradicación del sarampión es viable y económicamente rentable proponiendo como fecha de fin del sarampión 2020. El Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico (SAGE) de la OMS ratificó esta afirmación siendo más precavido en no determinar una fecha exacta para la erradicación (Bellini y Rota, 2011). Debe quedar claro que se conoce como erradicación del sarampión a la ausencia de casos de sarampión a nivel global, mientras que la eliminación del sarampión es la ausencia de casos de sarampión en un país o región durante un tiempo superior a 36 meses (Dowdle y Cochi, 2011).

Son varias las razones que posicionan al sarampión como una enfermedad viable de ser erradicada. El ser humano es el reservorio único del sarampión. Los primates también pueden contraer el sarampión, pero a diferencia de las personas, viven de forma que la densidad poblacional no es suficiente para mantener una transmisión estable del virus del sarampión (Bellini y Rota, 2011). Las personas que en algún momento pasan la enfermedad del sarampión obtienen inmunidad frente al virus del sarampión para toda la vida (Durrheim, 2020).

Su diagnóstico es sencillo al presentar los enfermos de sarampión unos signos y síntomas característicos fáciles de distinguir en zonas de alta incidencia del sarampión (Masa-Calles, 2019). En zonas donde los casos de sarampión al año son escasos, la dificultad de su diagnóstico se ve aumentada por la similitud de la enfermedad del sarampión con otras enfermedades exantémicas. Para solucionar este problema, se estableció un protocolo de realización de pruebas de laboratorio ante un caso sospechoso para el diagnóstico del sarampión (Bellini y Rota, 2011). Con el fin de que todos los países realizaran la vigilancia del sarampión, la OMS estableció el objetivo de notificar anualmente el descarte de al menos 2 casos sospechosos por cada 100.000 habitantes (OMS, 2012).

Otra razón que hace que el sarampión sea una enfermedad susceptible de ser erradicada es que se posee de un método preventivo desde hace 60 años que ha reducido drásticamente la morbimortalidad del sarampión a un coste bastante reducido, la vacunación. Con respecto al año 2000, las muertes se redujeron un 80% en 2017 en todo el mundo, evitándose 21,1 millones de muertes por sarampión, gracias a la vacunación. Las variaciones génicas del virus del sarampión rondan el 10% para las proteínas H, N y P, sin embargo, estas no afectan al mecanismo de la vacuna del sarampión. La vacuna induce la producción de anticuerpos que neutralizan los epítomos de la hemaglutinina. La presencia de estos epítomos en zonas de unión de los receptores celulares a la hemaglutinina explica su estabilidad en todos los genotipos del virus del sarampión (Bellini y Rota, 2011).

La existencia de métodos de genotipado mediante PCR de los virus del sarampión causantes de brotes, permite conocer el origen del brote, siendo una importante herramienta en la obtención de evidencias de interrupción de la transmisión del sarampión en un país o región. También permite descartar los casos sospechosos producidos por la vacuna del sarampión, al estar constituida por el genotipo A, sin casos documentados de virus salvaje del genotipo A actualmente (Bellini y Rota, 2011).

Países de todo el mundo son ejemplo de que la eliminación endémica del sarampión es posible. Estados Unidos eliminó el sarampión en 2000 y la región de las Américas fue declarada libre de sarampión endémico en 2016. En Europa son 35 los países que han logrado la eliminación del sarampión endémico, entre ellos España en 2017 (Masa-Calles et al., 2020). Sin embargo, entre 2017 y 2018 se produjo un incremento del 48,1% en el número de casos de sarampión a nivel mundial. Tendencia que continuó al alza en 2019, produciendo la reintroducción del sarampión endémico en países que lo habían eliminado, como Brasil y Venezuela en América, o el Reino Unido y Grecia en Europa (Durrheim, 2020). La llegada de la pandemia de SARS COV-2 detuvo este aumento de los casos de sarampión, ahora habrá que ver la tendencia de los casos de sarampión una vez finalizada la pandemia (Centro Nacional de Epidemiología (CNE) y Laboratorio Nacional de Referencia de Sarampión y Rubeola del Centro Nacional de Microbiología (CNM), 2021)

A lo largo de todos estos años, se han establecido planes con determinados objetivos para periodos de tiempo. Pero esta teoría hay que llevarla a la práctica. Existen muchas barreras diferentes en todo el mundo y se requiere de una colaboración global económica y política, no solo para lograr alcanzar los objetivos, sino para lo que es más complicado, mantenerlos (Dowdle y Cochi, 2011; OMS, 2012)

4.3 LOS BROTES, ¿UN POSIBLE AVANCE EN LA ERRADICACIÓN O UN RETROCESO?

La Organización Mundial de la Salud considera la aparición de un brote de sarampión cuando se observa un único caso sospechoso de sarampión, que deberá investigarse y tomar las medidas adecuadas para evitar su expansión. Se notificará un brote cuando existan dos o más personas contagiadas de sarampión (ISCIH, 2013).

Hablar de brote de sarampión en España hace pensar en un número reducido de casos de sarampión, en contraposición a lo que se viene a la cabeza cuando se habla de brotes en países de África con miles de niños enfermos de sarampión y la alta mortalidad asociada a ello.

Cuando aparece un brote los protocolos establecidos por la OMS y otras organizaciones, y recogidos en los protocolos nacionales de cada país, determinan que deben estudiarse las causas por las que ese brote apareció, como su origen, y preguntarse si podría haberse prevenido (OMS, 2012). Un brote es un indicador de las debilidades que los protocolos de cada país tienen, y brinda una oportunidad de mejorar lo que falló, reduciendo las brechas de los planes nacionales para que el virus del sarampión no se cuele entre ellas.

Las brechas en los programas de vacunación producen la aparición de un grupo de población susceptible de contraer el sarampión en una zona concreta (Masa-Calles, 2019). La aparición de brotes en estas poblaciones, normalmente romaníes y ortodoxos, suelen dar lugar a elevado número de casos en niños y adolescentes no vacunados. Conocer esta información permite establecer medidas como incrementos en las campañas de vacunación, control de la cartilla de vacunación en las escuelas, mejorar el acceso a los servicios de salud, incluso, en varios países africanos se realizaron reuniones con líderes religiosos para obtener su apoyo en las campañas de vacunación (Masresha et al., 2020).

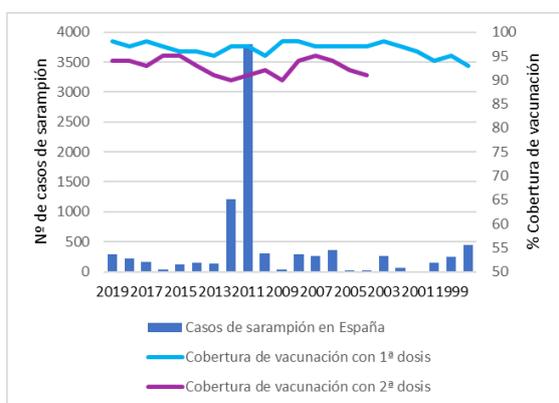


Figura 7. -Casos de sarampión y cobertura de vacunación con primera y segunda dosis de la vacuna del sarampión, en España entre 1998 y 2019 (OMS, 2022)

Un ejemplo sería un brote ocurrido en 2011 en San Juan de Aznalfarache (Sevilla) que dejó un total de 1759 casos de sarampión ocurrido en un barrio donde sus habitantes eran de cultura romaní (Figura 7). La mayoría de los casos fueron niños y adolescentes que carecían de las dos dosis de vacuna triple vírica. Las autoridades para prevenir el aumento de los casos y posteriores brotes iniciaron campañas de vacunación, junto a la revisión en los

centros escolares de la cartilla de vacunación (Luna Sanchez et al., 2013).

Los brotes no solo muestran los fallos de los programas de vacunación, también muestran los fallos en los programas de vigilancia del sarampión. Una vigilancia correcta permite detectar un brote desde sus inicios, poniendo en marcha los protocolos de actuación establecidos en cada país. Si estos protocolos son correctos el brote cesará en poco tiempo con un número reducido de casos. Si los protocolos fallan o la detección de un brote se hace de manera tardía, este podría extenderse durante meses produciendo numerosos casos y dificultando su contención. La transmisión de una variante del sarampión ininterrumpidamente durante más de 12 meses, restablecerá el endemismo del sarampión en el país implicado (Masa-Calles, 2019). Ejemplo de ello, fueron 4 países europeos (Reino Unido, República Checa, Albania y Grecia) en los que la transmisión del sarampión se mantuvo durante 2017 y 2018 volviendo a establecerse el endemismo en estos países (Centro Nacional de Epidemiología (CNE) y Laboratorio Nacional de Referencia de Sarampión y Rubeola del Centro Nacional de Microbiología (CNM), 2021).

La aparición de un brote no implica un avance ni un retroceso, todo depende de la perspectiva. La aparición de brotes aislados con pocos casos derivados de un caso importado no implica que todo lo conseguido se pierda, se sabe que mientras haya casos de sarampión esto va a ocurrir. Otro punto de vista, es la aparición de brotes que implican numerosos casos en niños en edad de vacunación. En general, los brotes no son un avance, pero nos dan la información necesaria para conocer los errores que se están cometiendo y evitarlos. Si esta información es utilizada correctamente se podrá avanzar hacia la erradicación del sarampión, pero ignorarla solo aumentará los casos de sarampión, pudiendo reestablecerse el endemismo del sarampión en países que lo habían eliminado. No son los brotes la razón en el retraso de la eliminación, sino la ignorancia de la población y la sociedad política.

4.4 EL RIESGO DE UNA ENFERMEDAD FANTASMA

En 2010 la OMS declaró, tras una consulta técnica mundial, que la erradicación del sarampión es técnica, biológica y operativamente factible (Durrheim y Crowcroft, 2017). Esta información impulsó a los gobiernos a establecer la fecha para erradicar el sarampión en cada región de la OMS. Esta alegría duro poco. En 2014 las políticas se estancaron, produciendo 114.900 muertes por sarampión, siendo el inicio de un periodo negro para la erradicación del sarampión (Durrheim y Crowcroft, 2017).

Muchos países, entre ellos España, han conseguido eliminar el sarampión endémico. Hablar de ello puede confundir a las personas, que fácilmente pueden pensar si realmente tendría alguna función una vacuna para una enfermedad que no se da en su país. De hecho, ahora más que

nunca, tiene importancia la vacunación del sarampión. Se deben mantener las coberturas de vacunación del 95% para evitar brechas de inmunización que produzcan grandes brotes revirtiendo todo lo logrado, un ejemplo de ello fue Mongolia. Solo la región del Pacífico Occidental ha logrado mantener la cobertura de vacunación del sarampión por encima del 95% desde 2008 (Hayman, 2019). Hay que recordar que la eliminación del sarampión endémico de un país implica que el número de casos de sarampión salvaje sea prácticamente nulo. Si no hay enfermos de sarampión por contacto con el virus no hay inmunización natural, siendo la única forma de obtener inmunidad la vacuna del sarampión (Durrheim y Crowcroft, 2017). Se estima que poblaciones no vacunadas de 250.000 a 500.000 personas permitirían la persistencia del virus del sarampión en una comunidad fácilmente (Hayman, 2019).

En 2017, se notificaron 14.600 casos de sarampión en un total de 28 países europeos, la mayoría de ellos en Rumanía e Italia. El 37% de los casos fueron niños menores de 5 años y el 38% adultos de edad superior a los veinte años. Cabe destacar que el 72% de los jóvenes entre 25 y 29 años que contrajeron el sarampión, no estaban vacunados. En concreto, un brote ocurrido en Italia en 2017 produjo 2.851 casos, de los cuales el 89% no estaba vacunado y el 6% no tenía la pauta completa (Hayman, 2019).

La vigilancia de casos sospechosos de sarampión es un pilar fundamental en la era post-eliminación del sarampión. Haber eliminado el sarampión no implica la posibilidad de aparición de casos en el país, casos de sarampión importados o derivados de ellos. La alta movilidad internacional que hay en el presente determina la necesidad de un sistema de vigilancia del sarampión que permita diferenciar esta enfermedad de otras en un corto periodo de tiempo y determinar la cepa que produce la enfermedad para conocer su origen y los casos relacionados entre sí (ISCI, 2000). La dificultad radica en la detección de casos en personas vacunadas de sarampión donde los niveles de IgM son reducidos, produciéndose falsos negativos por la dificultad de detectarlos en muestras tempranas. La detección del virus mediante PCR tampoco es válida en personas vacunadas por la menor replicación viral (Risco-Risco et al., 2017). Un rápido conocimiento de nuevos casos de sarampión, permite establecer medidas de control a tiempo para evitar brotes con elevado número de casos, que puedan reestablecer el sarampión endémico.

4.5 ¿INMUNIDAD PARA TODA LA VIDA?

Se conoce que contraer el sarampión de forma natural produce protección inmunológica frente al virus del sarampión durante el resto de la vida de la persona. Sabiendo que los anticuerpos maternos protegerán a los recién nacidos de contraer el sarampión, se estimó la edad de

administración de la primera vacuna del sarampión entre los 9 y los 15 meses. Diversos estudios han demostrado que la eficacia de la vacuna es superior en los niños mayores de 12 meses, con un 92% de eficacia, frente a los niños entre 9 y 11 meses donde la eficacia de la vacuna se reduce hasta el 77%. Esta diferencia puede ser explicada por la inmadurez del sistema inmunológico de los bebés y la presencia de anticuerpos maternos transmitidos al bebé que interfieren con la respuesta inmune producida por la vacuna. Un caso de vacunación excepcional contemplado, es la vacunación de niños de 6 meses por contacto cercano de un caso de sarampión en un brote (Carazo et al., 2020).

La vacunación frente al sarampión proporciona inmunidad duradera, pero la falta de estudios de seroprevalencia en la población impide establecer el periodo de tiempo donde la protección inmunológica (anticuerpos IgG específicos) obtenida por vacunación frente al sarampión es óptima. No podemos hablar de inmunidad de por vida sin tener datos, y mucho menos a día de hoy, cuando no aparecen brotes de sarampión cuya exposición supongan un refuerzo natural de la inmunidad producida por la vacuna, conocido como evanescencia de la inmunidad (OMS, 2009). Los ensayos clínicos de la vacuna triple vírica muestran que una única dosis produce anticuerpos que inhiben la hemaglutinina del sarampión en un 95% de los niños entre 11 meses y 7 años. Se conoce que estos anticuerpos perduran de 11 a 13 años después de la vacunación con triple vírica (Lievano et al., 2012).

En los últimos brotes ocurridos en los países donde el sarampión ha sido eliminado, se observa una tendencia: el aumento del número de casos en lactantes menores de 15 meses y adultos jóvenes (Durrheim et al., 2014) (Figura 8A). Uno de estos países es España, el 67% de las personas que se contagian de sarampión tienen entre 20 y 50 años (Figura 8B). La razón es que existe una cohorte de susceptibles nacidos entre 1971 y 1990, que no fueron vacunados del sarampión por miedo a los posibles efectos secundarios de la nueva vacuna ni lo contrajeron en la infancia por la disminución de los casos de sarampión gracias a la vacuna. Entre los casos de sarampión en adultos un 11% sí que tenían la pauta completa de vacunación frente al sarampión, siendo la diferencia entre la vacunación y el contagio de aproximadamente 19 años (Masa-Calles, 2019). No son muchos los casos en personas vacunadas con la doble pauta, pero supone un campo de mejora para hacer frente a la erradicación del sarampión, por lo que debe ser estudiado. Las principales razones que explican estos casos son fallos primarios, por no existir una respuesta inicial a la vacuna, o fallos secundarios, debidos a la evanescencia de la inmunidad (Risco-Risco et al., 2017). En España, se ha tomado la medida de realizar una vacunación de rescate para los nacidos a partir de 1970 que no hayan recibido la pauta completa de vacunación, ni hayan pasado la enfermedad. Otras medidas incluyen la vacunación de personas

que viajen a países donde continúa siendo endémico el sarampión y la vacunación del personal sanitario con el fin de reducir los brotes por casos importados y la transmisión nosocomial de estos brotes (Masa-Calles, 2019).

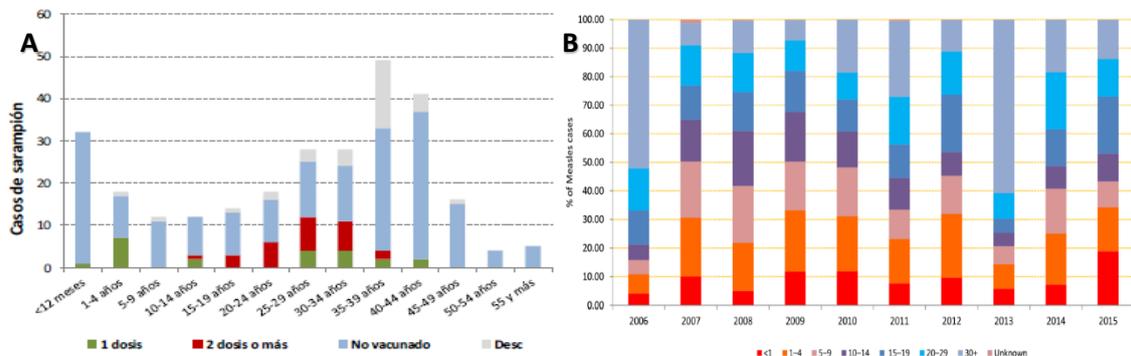


Figura 8. – A. Porcentaje de casos agrupados por edad en la región europea de la OMS en los años que discurren entre 2006 y 2015 (O'Connor et al., 2017). B. Casos de sarampión en España agrupados por edad y estado de vacunación en 2019 (Centro Nacional de Epidemiología (CNE) et al., 2021).

El sarampión sigue siendo endémico en países con bajas coberturas de inmunización. En estos países, como Ucrania y Rumanía, son los niños menores de 10 años el grupo mayoritario de contagios por sarampión. En España también ocurren brotes donde la principal población implicada son niños menores de 10 años de familias desfavorecidas o con distintas creencias étnicas que reniegan de la vacunación, como la población gitana o los judíos (Peña-Rey et al., 2009).

En general, mientras exista un grupo de personas susceptibles lo suficientemente grande para mantener la transmisión del sarampión en una población, este no podrá ser erradicado. Se debe trabajar para mantener los niveles de susceptibilidad al sarampión por debajo del 5% de manera homogénea en todos los grupos poblacionales (Peña-Rey et al., 2009).

En el periodo prenatal, las madres transmiten sus anticuerpos al feto, protegiendo al bebe hasta los 4 a 6 meses de edad. Los bebes de madres vacunadas que no adquirieron la inmunidad frente al sarampión de forma natural, tienen títulos de anticuerpos menores que desaparecen más rápido dejando desprotegido al lactante antes de los 4 meses. Esta situación plantea la necesidad de estudiar la inmunidad al virus del sarampión del lactante y replantear la edad de vacunación frente al sarampión (Goodson et al., 2012).

4.6 EL PROBLEMA NO ES ECONÓMICO

Como todas las intervenciones en cuestiones de salud, el sarampión no se exime de los costes asociados al tratamiento de los enfermos de sarampión y las medidas de prevención. En los sistemas de salud se tiende a buscar la solución más costo-efectiva de un problema de salud. En el sarampión existen dos direcciones: la prevención de esta enfermedad mediante la

administración de dos dosis de la vacuna del sarampión en la infancia o rechazar la idea de la vacunación, solo haciendo frente al coste del tratamiento de los casos de sarampión. Pensar que estos últimos serían menores es una equivocación. Es verdad, que el tratamiento del sarampión es principalmente sintomático, pues no existe un medicamento antiviral específico frente al sarampión. Pero si se amplía la perspectiva, se debe considerar también el coste de los ingresos hospitalarios asociados a los casos de sarampión, el tiempo dedicado por el personal sanitario y los medicamentos empleados en la curación de complicaciones como son los antibióticos. Todo ello a una escala mayor de la actual, porque sin inversión en vacunas el número de casos de sarampión sería extremadamente superior al actual (Thompson et al., 2013).

Visto todo en perspectiva y teniendo en cuenta que el precio de la vacuna del sarampión puede oscilar entre 1€ y 6€, la vacunación frente al sarampión es una de las intervenciones en salud pública más rentables (Strebel et al., 2011). Se estima que el coste que supone evitar la muerte de un niño con sarampión es de \$184 (Christie y Gay, 2011), frente al coste de tratamiento de la enfermedad de \$2 mil millones anuales (Durrheim y Crowcroft, 2017).

Decidido el método de intervención frente al sarampión se plantea una pregunta ¿Todos los países tienen los medios económicos para hacer frente al coste que supone la vacunación, y con miras al futuro, la erradicación? Son numerosos los costes indirectos de la vacunación, entre ellos se pueden enumerar: la compra, transporte y conservación en frío de las vacunas, con todos los materiales, los equipos y los vehículos implicados en ello, el personal sanitario y su formación, las campañas realizadas para informar sobre la vacunación, la eliminación de los residuos biológicos, la realización de informes y las actividades de inmunización complementarias (SIA). No se debe olvidar, que un punto clave de la erradicación es la vigilancia epidemiológica, que también tiene sus costes (Thompson et al., 2013).

Respondiendo a la pregunta anterior, no todos los países tienen los recursos económicos para llevar a cabo actividades de inmunización y vigilancia del sarampión en toda su población. Para hacer frente a este escollo, se creó la Iniciativa contra el Sarampión, una sociedad conformada por UNICEF, la OMS, la Cruz Roja de Estados Unidos, la Fundación de las Naciones Unidas y el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades. Su función es apoyar financieramente los sistemas de vacunación de rutina y las SIA en los países de bajos y medianos ingresos. Gavi, la Alianza para las Vacunas, también proporciona financiación para las vacunas en estos países. Desgraciadamente, este apoyo financiero se ha visto reducido con los años pasando de \$150 millones en 2007 a \$35 millones en 2010, derivado de la falta de resultados en la erradicación del sarampión (Strebel et al., 2011).

La vacuna del sarampión es la tercera vacuna más administrada a nivel mundial para la prevención de enfermedades, pero a lo largo de los años el volumen de mercado de la vacuna del sarampión monovalente disminuirá, dando paso al aumento de la demanda de la vacuna del sarampión y rubeola o la vacuna triple vírica en los programas de vacunación de rutina (Figura 9) (OMS, 2020).

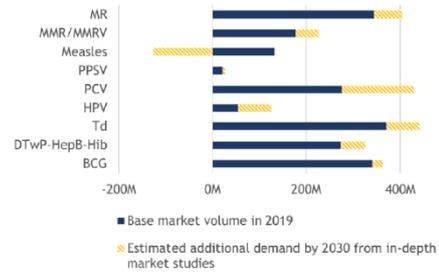


Figura 9. -Crecimiento estimado del volumen de mercado de las vacunas entre 2019 y 2030 (OMS, 2020).

Tabla 6. -Precio de las vacunas del sarampión (Vacuna del sarampión (MCV), vacuna del sarampión y la rubeola (MR), vacuna triple vírica (MMR)) (OMS, 2020).

	MCV	MR	MMR
UNICEF (Gavi)	\$0,32	\$0,66	\$2,85
UNICEF (países de medianos ingresos)	\$0,32	\$0,66	\$1,45
OPS		\$0,77	\$2,75
Países de medianos ingresos	\$0,77	\$0,92	\$3,92
Países de altos ingresos	\$3,90		\$9,78

Son muchas las variables que influyen en el precio de venta final de las vacunas. Las organizaciones como UNICEF o la Organización Panamericana de la Salud (OPS) pagan por las vacunas precios inferiores que los países que adquieren de manera autónoma las vacunas para sus ciudadanos. Estas organizaciones adquieren de manera conjunta un elevado volumen de vacunas para obtener precios más reducidos (Tabla 6). Los contratos a largo plazo con las industrias son un aliciente en la disminución de los precios de las vacunas, al reducir los riesgos de pérdidas del fabricante. A nivel regional, el porcentaje del Producto interior bruto (PIB) invertido en sanidad influye en el precio final de las vacunas, a mayor PIB el precio de las vacunas es mayor, por la disposición y posibilidad de hacer frente a mayores costes del precio de las vacunas. Pero estos precios no son estables, varían a lo largo de los años. En referencia a la vacuna del sarampión, el precio de la vacuna monovalente se redujo de 2015 a 2019 en un 8%, a diferencia de la triple vírica y la vacuna del sarampión y la rubeola, que sufrieron un aumento de aproximadamente del 20% (Figura 10) (OMS, 2020).

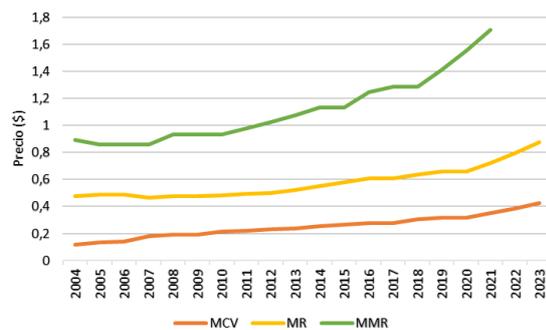


Figura 10. -Evolución de los precios de las vacunas del sarampión de 2004 a 2023 del proveedor Serum Institute of India para UNICEF en presentación de vial con diez dosis (UNICEF, 2021).

4.7 LAS PANDEMIAS Y EPIDEMIAS AMENAZAN LA ERRADICACIÓN

Hoy día encendemos la televisión y es raro que en los telediarios no aparezca una noticia sobre la COVID-19. Hemos visto como esto ha afectado a las personas anímica y económicamente, pero no se ha llegado a medir el impacto real que ha supuesto en la salud de las personas que se abstendían de ir a un centro sanitario por miedo al virus o simplemente a ser un “incordio”. Esta pandemia ha obligado a detener en muchos países los planes de vacunación planteados, provocando que 178 millones de niños no reciban la pauta de vacunación contra el sarampión (OMS, 2020).

En España la aplicación del calendario de vacunación infantil ha seguido en marcha, pero la saturación de los centros ambulatorios y la no presencialidad de las consultas habrá hecho que muchos padres por desinformación o desesperación no vacunaran a sus hijos de enfermedades como el sarampión durante este periodo. Esto provocará que los avances conseguidos contra el sarampión hasta el momento puedan revertirse.

Muchos de los países que detuvieron los planes de vacunación se encontraban lidiando contra brotes de sarampión, dejando a muchos niños desamparados ante la enfermedad. Otros países, como la República Democrática del Congo o Etiopía continuaron con la vacunación, pues era mayor el riesgo que producía de morir el sarampión ante los numerosos brotes que el riesgo de infección por COVID-19 para el que tomaron medidas preventivas (OMS, 2020).

La extensión de la pandemia de COVID-19 en todo el mundo llevó a los gobiernos a tomar medidas para frenar los contagios. Estas medidas, indirectamente, contribuyeron a frenar los brotes activos de sarampión al evitar el contacto entre personas. El cierre de las fronteras con otros países evitó que los casos de sarampión importados aumentaran, evitando posibles nuevos brotes (Centro Nacional de Epidemiología (CNE) y Laboratorio Nacional de Referencia de Sarampión y Rubeola del Centro Nacional de Microbiología (CNM), 2021).

Los hospitales se han visto desbordados por el alto número de enfermos de COVID-19 y las numerosas bajas de los profesionales de la salud. Esto ha hecho que muchos pacientes con síntomas de sarampión evitaran ir a los centros sanitarios si la situación no comprometía su vida, produciendo una disminución de los diagnósticos. Los laboratorios también se encontraban desbordados reduciendo la posibilidad de realización de pruebas de sarampión y su diagnóstico (Centro Nacional de Epidemiología (CNE) y Laboratorio Nacional de Referencia de Sarampión y Rubeola del Centro Nacional de Microbiología (CNM), 2021).

En 2020 se diagnosticaron en España 90 casos de sarampión, pero solo 3 tras la imposición del estado de alarma. Este contraste entre los 87 casos de sarampión confirmados entre enero y marzo de 2020 y 3 casos en el resto del año podría justificarse por la paralización de las actividades del programa de vigilancia del sarampión entre el 17 de marzo y el 15 de junio de 2020 (Centro Nacional de Epidemiología (CNE) y Laboratorio Nacional de Referencia de Sarampión y Rubeola del Centro Nacional de Microbiología (CNM), 2021).

Queda mucho tiempo para ver realmente el daño que esta pandemia ha hecho a los planes de erradicación del sarampión, pero la OMS anima a los países a retomar la vacunación, con la mirada puesta en todos aquellos niños que perdieron su oportunidad a causa de la COVID-19. (OMS, 2020)

Esta no es la única enfermedad que ha hecho peligrar la erradicación del sarampión. Otro ejemplo de cómo una enfermedad puede hacer parar el mundo es el ébola. Este se inició en Guinea en 2014 extendiéndose en toda África occidental, e incluso hubo algunos casos en España e Inglaterra. Esta epidemia se inició en diciembre de 2013 y se dio por concluida en junio de 2016, produciendo 28.616 casos de ébola y 11.310 muertes. Durante estos años los centros sanitarios redujeron su actividad por la falta de personal y de suministros, cancelando los programas de vacunación y las revisiones infantiles (Masresha et al., 2020).

Guinea, Sierra Leona y Liberia fueron los países más afectados por esta epidemia de ébola. En dos de ellos, Guinea y Liberia, se produjo una reducción del 25% en el número de niños vacunados frente al sarampión entre 2014 y 2015, disminuyendo también en estos países los programas de vigilancia del sarampión. Esto produjo el aumento del número de casos de sarampión en niños cada vez más pequeños con una edad media de 3 años, lo que desembocó en la necesidad de realizar actividades de inmunización complementarias en 2015 en estos países, tras un informe de la OMS justificando la necesidad de prevenir brotes de enfermedades

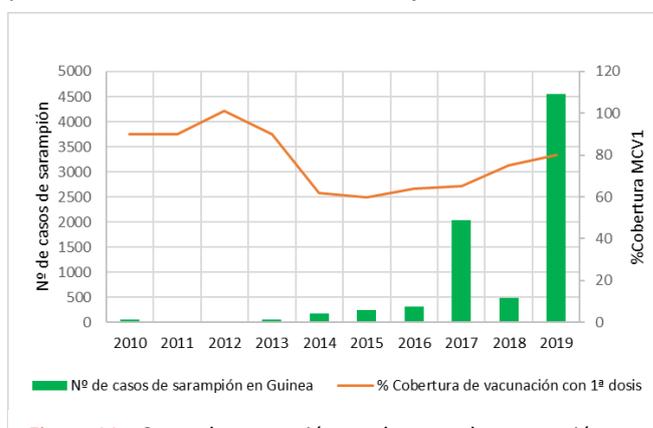


Figura 11. -Casos de sarampión y cobertura de vacunación en Guinea de 2010 a 2019 (OMS,2022).

prevenibles mediante vacunación si el riesgo de estos brotes era superior a los casos de ébola. Estas actividades de inmunización complementarias en niños de 6 meses a 14 años, lograron coberturas de vacunación superiores al 90% en los tres países (Masresha et al., 2020).

En los tres países se realizaron campañas contra el sarampión para combatir la negación a vacunarse por miedo a contraer el ébola, asegurando una vacunación segura realizada por personal cualificado. A pesar de los esfuerzos realizados, en estos países, se observó un importante incremento en el número de casos de sarampión durante 2016 y 2017 (Masresha et al., 2020). En Guinea se observó que la vacunación descendió a niveles de un 60% de cobertura de vacunación con la única dosis que se administra en este país (Figura 11). Esto provocó que muchos niños no estuvieran inmunológicamente protegidos contra el sarampión provocando en años posteriores el aumento de los casos de sarampión por brotes evitables con un planteamiento correcto de la estrategia de vacunación y de los medios necesarios para ello (OMS, 2022). Pero no todo es malo, todo lo sucedido hace aprender de los errores, permite conocer las debilidades que cada país presenta en sus planes y plantear nuevas formas de mejorar ante futuras epidemias.

4.8 LOS CONFLICTOS BÉLICOS SON EL INICIO

En la actualidad existen muchas contiendas bélicas, aunque solo una centra hoy nuestra atención. Muchos de estos conflictos diplomáticos tienen sus inicios muchos años atrás y la mayoría no vislumbran un fin cercano. Las guerras dificultan la posibilidad de establecer un sistema de vacunación adecuado. Esto lo explica el elevado movimiento migratorio de esas zonas que impide un seguimiento de los niños vacunados o no, el colapso del sistema sanitario centrado en servicios de primera necesidad, y la baja capacidad de garantizar un transporte y almacenamiento correcto de las vacunas. En 2019 se estimó en 20 millones el número de niños, de un total de 16 países en conflicto bélico, sin acceso a los sistemas de vacunación. No solo han aumentado los casos de sarampión, también lo han hecho las muertes, llegando a superar en la República Democrática del Congo las muertes provocadas por el virus del ébola. Se habla de 5000 muertes por sarampión en 2019 (Hotez et al., 2020).

Un nuevo conflicto bélico amenaza Europa, la Guerra de Ucrania, y la eliminación del sarampión en esta región de la Organización Mundial de la Salud. El éxodo de más de 3 millones de ucranianos hacia otros países europeos ha puesto en alerta al Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC), recomendando a los países europeos asegurar la vacunación infantil de enfermedades como la polio y el sarampión para la población ucraniana. También aconseja la vigilancia de estas enfermedades ante la aparición de brotes causados por esta migración masiva (ECDC, 2022). Hay que tener en cuenta que Ucrania es el país europeo con peores coberturas de vacunación, solo el 31% de los niños recibieron la vacuna triple vírica en 2016, derivado de la desconfianza política y de las carencias asistenciales del sistema

sanitario de Ucrania (Hotez et al., 2020). Importantes brotes entre 2017 y 2019 produjeron 100.000 casos de sarampión. No se puede conocer el impacto que esta situación provocará en los planes de erradicación del sarampión en Europa, pero si existen países que ignoren las recomendaciones del ECDC las consecuencias pueden ser importantes, volver al punto de partida.

4.9 LOS ANTIVACUNAS Y EL DAÑO DE LOS MEDIOS DE COMUNICACIÓN

El mayor ejemplo de cómo los medios de comunicación influyeron en la actitud de la gente frente a la vacunación, está en la historia de la vacunación contra el sarampión en Estados Unidos. A la autorización de la vacuna del sarampión en 1963 le siguió una importante campaña publicitaria, en noticiarios, revistas científicas y periódicos como el New York Times, anunciando la vacuna como el fin del sarampión (Conis, 2019). La Ley de Asistencia para la Vacunación firmada por John Kennedy y el apoyo al plan de erradicación del sarampión en años posteriores de la Casa Blanca, dio sus frutos al producirse una reducción de los casos de sarampión a 200 casos por semana en 1967 frente a los 1000 casos semanales que se producían antes de 1963 (Conis, 2019). Estas campañas y los programas de vacunación tenían un fallo, existían desigualdades observadas por el aumento de casos en personas de raza negra y latinos (de bajos recursos económicos). Entre 1969 y 1979 se introdujo la vacunación frente al sarampión obligatoria en los colegios, para ampliar el rango de alcance, pero la existencia de una elevada cantidad de exenciones (médicas, religiosas o por creencias personales) limitó su aplicación. La no observación del final de la erradicación del sarampión, aumentó las campañas publicitarias. El sarampión empezó a anunciarse como una enfermedad grave y se utilizaron los personajes de Star Wars para promover la vacunación infantil. Todos los esfuerzos aumentaron las tasas de vacunación a cerca del 90% (Conis, 2019).

La difusión de ideas y preguntas de padres en contra de la vacunación infantil dio lugar al documental "Vaccine Roulette" de la National Broadcasting Company (NBC) en 1982. En el documental aparecieron padres hablando de secuelas producidas por las vacunas y estadísticas de ello, y la reticencia de los médicos a la seguridad de las vacunas. Esto aumentó el temor a la vacunación de padres indecisos (Conis, 2019).

Un nuevo esfuerzo del gobierno llevó a la eliminación del sarampión en el año 2000. Pronto algo hizo peligrar este logro, las redes sociales se hicieron eco de la posibilidad de que el autismo fuera provocado por la vacuna del sarampión. Los medios de comunicación empezaron a emitir testimonios de padres y médicos que corroboraban la noticia, entre ellos la revista The Lancet en 1998 (Khardori, 2022). The Lancet se retractó en 2010 al no concordar los registros

hospitalarios de los 12 casos con lo redactado en el artículo por el Dr. Wakefield (Maisonneuve H y Floret, 2012). Esto volvió a aumentar el miedo entre los padres, haciendo que muchos retrasaran la vacunación de sus hijos. Un brote en Disneyland California dio cuenta de ello (Conis, 2019).

El inicio de los movimientos antivacunas se remonta a la aparición de las primeras vacunas, con argumentos basados en el miedo a los efectos secundarios de las vacunas. En 2022 los movimientos antivacunas siguen presentes, pero con ideas diferentes. Existe más seguridad y control de las vacunas, pero a su vez más desconocimiento de las enfermedades, infravalorando el riesgo de contagio (Urbiztondo y Borràs, 2019). Se estima que, en 2019, 100.000 casos de sarampión en Europa fueron derivados de las políticas antivacunas (Hotez et al., 2020).

Las redes sociales pueden ayudarnos a compartir información correcta sobre las vacunas, pero son más llamativas las desgracias y los activistas antivacunas saben aprovecharse de ello. Un ejemplo fue un error de control de calidad en la entrega de medicación en Samoa en 2019. Dos enfermeras administraron relajantes musculares, confundiéndolos con la vacuna del sarampión, a dos bebés que fallecieron por el error. El gobierno paralizó la vacunación con triple vírica durante 4 meses, lo cual aumentó la desconfianza de los padres apoyándose en los comentarios en redes sociales de los antivacunas. Este error derivó en una epidemia de sarampión que produjo 80 muertes, en su mayoría niños (Hotez et al., 2020).

Los antivacunas inundan las redes sociales de información que capta la atención de padres indecisos, información falsa difícil de distinguir de la información médica contrastada científicamente por los ciudadanos menos cualificados en este tema. Se aprovechan de comunidades que por sus creencias no aceptan las vacunas. Usan argumentos sobre una posible presencia de componentes tóxicos en las vacunas o la edad de administración. Una de las más llamativas es que las vacunas producen enfermedades, en este caso, existe el rumor de que el sarampión produce autismo como se ha comentado anteriormente. Esta afirmación es incorrecta, varias investigaciones científicas han demostrado que no existe relación entre la vacuna del sarampión y el autismo, y que la causa de este se relaciona con un desarrollo del cerebro del feto temprano (Hotez et al., 2020).

En España el movimiento antivacunas es pequeño, siendo uno de los países europeos con mayor nivel de confianza en la vacunación. Una encuesta del Barómetro Sanitario de 2016 muestra que el 89,6% de la población cree en la eficacia de la vacunación (Urbiztondo y Borràs, 2019).

Campañas antivacunas protagonizadas por políticos y asociaciones religiosas se consideraron las causas de uno de los mayores brotes de sarampión ocurridos en Europa en la fase de su

erradicación. Este brote, ocurrido en Rumanía, se inició a finales de 2016 produciendo más de 8000 casos de sarampión y 55 muertes (Hayman, 2019).

Un papel muy importante en este conflicto antivacunas lo tiene el personal sanitario, entre ellos los farmacéuticos, y los sistemas de educación (Masa-Calles, 2019). Ambos colectivos tienen capacidades para aportar información correcta sobre la vacunación infantil ante las dudas de los padres, por su cercanía y confianza en sus criterios (Urbiztondo y Borràs, 2019). Sin embargo, existe una creciente desconfianza en el personal sanitario, derivado de la desconfianza en los gobiernos y sus políticas sanitarias, así como en las atrocidades médicas cometidas años atrás, ejemplificado por el experimento Tuskegee que provocó el rechazo hacia el sistema sanitario estadounidense de las poblaciones de raza negra de ese país (Khardori, 2022).

Este rechazo hacia las vacunas contrasta con la realización de fiestas del sarampión, reuniones de juego conformadas por niños con sarampión y niños sanos, para que estos últimos contraigan la enfermedad de forma natural a temprana edad, inmunizándolos frente al virus del sarampión. El fin de ambos métodos es el mismo, la inmunidad de por vida de los niños, pero el sarampión no es divertido y sus consecuencias pueden ser muy graves (Khardori, 2022).

Una de las medidas políticas aplicadas en diferentes países para aumentar la cobertura de inmunización infantil, es la vacunación obligatoria. El primer país en imponer la vacunación obligatoria frente al sarampión como requisito previo a la escolarización fue Estados Unidos. En Europa un total de 12 países tienen como requisito de escolarización la administración de al menos una vacuna obligatoria del calendario de vacunación infantil, siendo en 10 países obligatoria la vacuna frente al sarampión, las paperas y la rubeola (ECDC, 2022). La escolarización en la mayoría de los países es obligatoria, por lo que existen exenciones médicas, por motivos religiosos o por creencias personales, para que los niños que no sean vacunados por sus padres no pierdan su derecho a la educación. Algunos países aplican sanciones a aquellos padres que se niegan a vacunar a sus hijos, como la retirada de los subsidios en Australia o multas económicas en Alemania. Se ha observado que la vacunación obligatoria en Italia ha producido un aumento del 4,4% de la cobertura de vacunación con triple vírica en un periodo de 24 meses desde la aprobación en 2017 del decreto ley sobre vacunación obligatoria (Siciliani et al., 2020).

En España no existe una ley que imponga la vacunación infantil obligatoria porque impediría el derecho básico de la educación, aunque en las guarderías y las escuelas de preescolar públicas pueden exigir la vacunación obligatoria como requisito de escolarización, al no ser esta obligatoria, así como los colegios privados en cualquier etapa de educación. Solo en el Colegio

Público Gómez Moreno del barrio del Albaicín de Granada en 2010, el juzgado de lo contencioso aprobó la vacunación forzosa de 35 niños cuyos padres se negaron a vacunar a sus hijos tras la aparición de un brote importante en ese colegio o no aportaron la información necesaria que permitiera conocer si el niño ya estaba vacunado o había pasado la enfermedad. El juzgado se basó en la Ley Orgánica 3/1986, de 4 abril, la cual le atribuye las competencias para establecer medidas excepcionales ante una situación de deterioro de la salud pública (Videras Noguera, 2010).

5. CONCLUSIONES

Una vez finalizado el presente Trabajo Fin de Grado podemos establecer las siguientes conclusiones:

- El virus del sarampión es biológicamente erradicable y comparte características con otros virus ya erradicados.
- La vacunación y las medidas sanitarias protocolizadas para la enfermedad del sarampión han permitido reducir en un 80% la mortalidad por sarampión, logrando su eliminación en la región de las Américas y diversos países europeos, entre ellos España. No obstante, siguen surgiendo brotes en diversos países.
- Aunque se estableció el 2022 como año de erradicación del sarampión aún no se ha conseguido. En el periodo 2017-2019 hubo un repunte en el número de casos de sarampión, disminuyendo en 2020 y 2021 por la aparición del SARS-Cov2 y la aplicación de restricciones en la movilidad, pero no sabemos las consecuencias que tendrá a corto plazo.
- Económicamente la vacunación es la medida sanitaria más costo-efectiva para combatir el virus del sarampión, pero la falta de interés político y la dificultad de lograr el objetivo de erradicar el sarampión en un corto periodo de tiempo hacen peligrar su financiación en países en desarrollo.
- Los movimientos antivacunas, los medios de comunicación, las pandemias y los conflictos bélicos son factores que están retrasando la erradicación del sarampión en el mundo.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Medicamentos de uso humano. Vacunas autorizadas en España, combinadas víricas [en línea]. [Consultado en marzo 2022]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/autorizadasEspana/comb_Viricas.htm.
- Balakrishnan VS. The long road to polio eradication. Lancet Infect Dis. 2021;21(9):1217.

- Bellini WJ, Rota PA. Biological feasibility of measles eradication. *Virus Res.* 2011;162(1-2):72-9.
- Boulant S, Stanifer M, Lozach P-Y. Dynamics of virus-receptor interactions in virus binding, signaling, and endocytosis. *Viruses.* 2015;7(6):2794-2815.
- Carazo S, Billard M-N, Boutin A, De Serres G. Effect of age at vaccination on the measles vaccine effectiveness and immunogenicity: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):251.
- Centro Nacional de Epidemiología (CNE), Centro Nacional de Microbiología (CNM), Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Plan Nacional de Eliminación del Sarampión y de la Rubeola. Informe anual 2019. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII); 2021. [Consultado en marzo 2022]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Sarampi%C3%B3n/Informe_anual_SAR_RUB_2019_VF_Rev.pdf.
- Centro Nacional de Epidemiología (CNE), Laboratorio Nacional de Referencia de Sarampión y Rubeola del Centro Nacional de Microbiología (CNM). Informe preliminar de casos y brotes sarampión y la rubeola notificados en España, año 2020. Instituto de Salud Carlos III, 2021. [Consultado en marzo 2022]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Sarampi%C3%B3n/SAR_2020_feb21_prov_webISCIII.pdf.
- Chappell JD, Dermody TS. Biology of Viruses and Viral Diseases. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 8ª ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p.1681-93.
- Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida. Calendario recomendado año 2022. Ministerio de sanidad, 2022. [Consultado en abril 2022]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf.
- Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario de vacunaciones AEP 2022. Asociación Española de Pediatría (AEP), 2022. [Consultado en marzo 2022]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/calendario-de-vacunaciones-de-la-aep-2022>.
- Conis E. Measles and the Modern History of Vaccination. *Public Health Rep.* 2019;134(2):118-25.
- Criado MT, Sánchez S, Ferreirós CM. Vacunología clásica y nuevas tecnologías en el diseño de vacunas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26(9):564–72.
- Cunha BA. Smallpox and measles: historical aspects and clinical differentiation. *Infect Dis Clin North Am.* 2004;18(1):79-100.

- de Swart RL, Duprex WP, Osterhaus AD. Rinderpest eradication: lessons for measles eradication? *Curr Opin Virol.* 2012;2(3):330-34.
- Dowdle WR, Cochi SL. The principles and feasibility of disease eradication. *Vaccine.* 2011;29 Suppl 4:D70-3.
- Dudek T, Knipe DM. Replication-defective viruses as vaccines and vaccine vectors. *Virology.* 2006;344(1):230-39.
- Durrheim DN, Crowcroft NS, Strebel PM. Measles - The epidemiology of elimination. *Vaccine.* 2014;32(51):6880-83.
- Durrheim DN, Crowcroft NS. The price of delaying measles eradication. *Lancet Public Health.* 2017;2(3):e130-31.
- Durrheim DN. Measles eradication-retreating is not an option. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):e138-41.
- D x A, Lequime S, Patrono LV, Vrancken B, Boral S, Gogarten JF, et al. Measles virus and rinderpest virus divergence dated to the sixth century BCE. *Science.* 2020;368(6497):1367-1370.
- European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Prevention and control of infectious diseases in the context of Russia's aggression towards Ukraine [en línea]. [Consultado en abril 2022]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/prevention-and-control-infectious-diseases-context-russias-aggression-towards-ukraine>.
- European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Vaccine schedules in all countries in the EU/EEA [en línea]. [Consultado en abril 2022]. Disponible en: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>.
- García-Sánchez JE, García-Sánchez E, García-Merino E, Fresnadillo-Martínez MJ. Polio, the long walk to the endgame. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(10):e69-78.
- Ghattas M, Dwivedi G, Lavertu M, Alameh M-G. Vaccine Technologies and Platforms for Infectious Diseases: Current Progress, Challenges, and Opportunities. *Vaccines (Basel).* 2021;9(12):1490.
- Goodson JL, Chu SY, Rota PA, Moss WJ, Featherstone DA, Vijayaraghavan M, et al. Research priorities for global measles and rubella control and eradication. *Vaccine.* 2012;30(32):4709-16.
- Griffin DE, Lin W-H, Pan C-H. Measles virus, immune control, and persistence. *FEMS Microbiol Rev.* 2012;36(3):649-62.
- Griffin DE. Measles Vaccine. *Viral Immunol.* 2018;31(2):86-95.
- Guerra FM, Bolotin S, Lim G, Heffernan J, Deeks SL, Li Y, et al. The basic reproduction number (R_0) of measles: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(12):e420-28.
- Hayman DTS. Measles vaccination in an increasingly immunized and developed world. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(1):28-33.

- Hotez PJ, Nuzhath T, Colwell B. Combating vaccine hesitancy and other 21st century social determinants in the global fight against measles. *Curr Opin Virol.* 2020;41:1-7.
- Instituto de Salud Carlos III. Plan de eliminación del sarampión de España. Instituto de Salud Carlos III. Año 2000. Instituto de Salud Carlos III, 2000. [Consultado en febrero 2022]. Disponible en:
https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Sarampi%C3%B3n/Plan_Eliminaci%C3%B3n_Sarampi%C3%B3n_Espa%C3%B1a_2000.pdf.
- Instituto de Salud Carlos III. Protocolo de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica Año 2013. Instituto de Salud Carlos III, 2013. [Consultado en febrero 2022] 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>.
- Khardori N. Vaccines and vaccine resistance: Past, present and future. *Indian J Med Microbiol.* 2022;40(2):187-92.
- Kuhn JH. Virus Taxonomy. In: Bamford DH, Zuckerman M, editors. *Encyclopedia of Virology.* 4ª ed. Oxford: Academic Press; 2021. p. 28-37.
- Laksono BM, de Vries RD, McQuaid S, Duprex WP, de Swart RL. Measles virus host invasion and pathogenesis. *Viruses.* 2016;8(8):210-22.
- Lievano F, Galea SA, Thornton M, Wiedmann RT, Manoff SB, Tran TN, et al. Measles, mumps, and rubella virus vaccine (M-M-R™II): a review of 32 years of clinical and postmarketing experience. *Vaccine.* 2012;30(48):6918-26.
- Louten J. Virus Structure and Classification. In: Louten J, editor. *Essential Human Virology.* Boston: Academic Press; 2016. p. 19-29.
- Luna Sánchez A, Rodríguez Benjumeda LM, Ortega Sánchez PC. Análisis de un brote de sarampión en una barriada de la provincia de Sevilla, España. *Rev Esp Salud Publica.* 2013;87(3):257-66.
- MacLachlan NJ, Dubovi EJ. Chapter 1 - The Nature of Viruses. In: MacLachlan NJ, Dubovi EJ, editors. *Fenner's Veterinary Virology.* 5ª ed. Boston: Academic Press; 2017. p. 3-16.
- Madigan MT, Martinko JM, Bender KS, Buckley DH, Stahl DA. *Brock. Biología de los microorganismos.* 14ª ed. Madrid: Pearson; 2015.
- Maisonneuve H, Floret D. Affaire Wakefield : 12ans d'errance car aucun lien entre autisme et vaccination ROR n'a été montré. *Presse Med.* 2012;41(9 Pt 1):827-34.
- Masa-Calles J. Is measles coming back?. *Med Clin (Barc).* 2019;152(9):350–52.
- Masa-Calles J, López-Perea N, Godoy P. Perfil epidemiológico del sarampión en España: casos en adultos, secundarios a la importación y asociados con la asistencia sanitaria. *Semergen.* 2020;46(2):77-80.

- Masresha BG, Luce R Jr, Weldegebriel G, Katsande R, Gasasira A, Mihigo R. The impact of a prolonged ebola outbreak on measles elimination activities in Guinea, Liberia and Sierra Leone, 2014-2015. *Pan Afr Med J.* 2020;35(Suppl 1):8.
- Moraga-Llop FA. Measles. Re-emergence on its path to eradication. *Vacunas (Engl ed).* 2020;21(1):41-9.
- Moss WJ, Griffin DE. Measles. *Lancet.* 2012;379(9811):153-64.
- O'Connor P, Jankovic D, Muscat M, Ben-Mamou M, Reef S, Papania M, et al. Measles and rubella elimination in the WHO Region for Europe: progress and challenges. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(8):504-10.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Documento de posición de la OMS acerca de las vacunas antisarampionosas. Organización Mundial de la Salud, 2009. [Consultado en abril 2022]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/241412/WER8435_SPA.PDF.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Global measles and rubella strategic plan: 2012. Organización Mundial de la Salud, 2012. [Consultado en febrero 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44855>.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Global Vaccine Market Report. Organización Mundial de la Salud, 2020. [Consultado en marzo 2022]. Disponible en: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/mi4a/2020_global-vaccine-market-report.pdf?sfvrsn=48a58ada_1&download=true.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Immunization schedules by diseases [en línea]. [Consultado en marzo 2022] Disponible en: https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/diseases?dc%5Bt%5D=y&dc%5Bgivenfrom%5D=0&dc%5Bgivento%5D=65&dc%5Bd%5D%5B%5D=Measles&commit=Ok+with+the+selection.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Measles and rubella strategic framework: 2021-2030. Organización Mundial de la Salud, 2020. [Consultado en febrero 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/measles-and-rubella-strategic-framework-2021-2030>.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Measles - number of reported cases [en línea]. [Consultado en marzo 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/measles---number-of-reported-cases>.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2020 global summary. [en línea]. [Consultado en febrero 2022]. Disponible en: https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria%5Bcountry%5D%5B%5D=ESP&commit=OK.
- Peña-Rey I, Martínez de Aragón V, Mosquera M, de Ory F, Echevarría JE, Measles Elimination Plan Working Group in Spain. Measles risk groups in Spain: implications for the European measles-elimination target. *Vaccine.* 2009;27(30):3927-34.

- Portnoy A, Jit M, Helleringer S, Verguet S. Impact of measles supplementary immunization activities on reaching children missed by routine programs. *Vaccine*. 2018;36(1):170-78.
- Red de Vigilancia Epidemiológica de la Comunidad de Madrid. Protocolo de vigilancia del sarampión. Comunidad de Madrid, 2019. [Consultado en marzo 2022]. Disponible en: https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/epid/sarampion_protocolo_de_vigilancia_rev_abril_2019.pdf.
- Risco-Risco C, Masa-Calles J, López-Perea N, Echevarría JE, Rodríguez-Caravaca G. Epidemiology of measles in vaccinated people, Spain 2003-2014. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl)*. 2017;35(9):569–73.
- Ryu, W-S. Discovery and Classification. In: Ryu W-S, editor. *Molecular Virology of Human Pathogenic Viruses*. Boston: Academic Press; 2017. p. 3–20.
- Sankaran N, Weiss RA. Viruses: Impact on Science and Society. In: Bamford DH, Zuckerman M, editors. *Encyclopedia of Virology*. 4ª ed. Oxford: Academic Press; 2021. p. 671-80.
- Sevana M, Klose T, Rossmann MG. Principles of Virus Structure. In: Bamford DH, Zuckerman M, editors. *Encyclopedia of Virology*. 4ª ed. Oxford: Academic Press; 2021. p. 257-77.
- Siciliani L, Wild C, McKee M, Kringos D, Barry MM, Barros PP, et al. Strengthening vaccination programmes and health systems in the European Union: A framework for action. *Health Policy*. 2020; 124(5): 511-18.
- Strebel PM, Cochi SL, Hoekstra E, Rota PA, Featherstone D, Bellini WJ et al. A world without measles. *J Infect Dis*. 2011; 204 (Suppl 1): S1-3.
- Taylor MW. Introduction: A Short History of Virology. In: Taylor MW, editor. *Viruses and Man: A History of Interactions*. New York: Springer; 2014. p. 1-22.
- Thompson KM, Strebel PM, Dabbagh A, Cherian T, Cochi SL. Enabling implementation of the Global Vaccine Action Plan: developing investment cases to achieve targets for measles and rubella prevention. *Vaccine*. 2013;31 Suppl 2:B149-56.
- Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF). Measles vaccine price data. UNICEF, 2021. [Consultado en febrero 2022]. Disponible en: <https://www.unicef.org/supply/media/6986/file/Measles-vaccines-prices-30092021.pdf>.
- Urbiztondo L, Borràs E. Reticencia y rechazo ante la vacunación: un riesgo emergente. *Rev Enf Emerg*. 2019;18(1):3-6.
- Videras Noguera AC. AJCA 3/2010 - ECLI:ES:JCA:2010:3A. Consejo General del Poder Judicial, 2010. [Consultado en abril 2022]. Disponible en: <https://www.poderjudicial.es/search/AN/openDocument/1be445a6a70cb8db/20101202>.