



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
VACUNA DEL SARAMPIÓN: PASADO,
PRESENTE Y FUTURO**

Autor: María García Arias

Fecha: Julio de 2020

Tutor: Dña. Rosalia Díez Orejas

1. RESUMEN

El sarampión es una enfermedad infecciosa muy contagiosa, que afecta principalmente a la población infantil. Cursa con un exantema a lo largo del cuerpo y puede producir diferentes complicaciones. Es una enfermedad que afecta a millones de personas en el mundo y gracias a la vacunación se ha conseguido disminuir su incidencia.

El trabajo se ha basado en el estudio y conocimiento de la vacunación del sarampión y de la problemática que se presenta para poder alcanzar la inmunidad de grupo en los diferentes países. En los países desarrollados está resurgiendo el sarampión debido a la disminución de las coberturas vacunales por al auge de los movimientos antivacunas. En los países en vías de desarrollo no se consigue la inmunidad de grupo e, incluso, se está produciendo un aumento de los casos debido a la escasez de recursos que impiden el acceso a las vacunas.

Palabras clave: “sarampión”, “vacuna”, “dosis”, “cobertura”, “antivacunas”, “acceso”, “niños”, “inmunidad”.

2. INTRODUCCIÓN

El sarampión, también conocido como la primera enfermedad exantemática, es una enfermedad **muy contagiosa** característica **de la infancia**. Cursa con un exantema a lo largo de todo el cuerpo y puede producir diferentes complicaciones. La incidencia de la enfermedad del sarampión es diferente según se trate de países desarrollados o países en vías de desarrollo. En los países desarrollados, donde hay accesibilidad a la vacuna, la incidencia es baja. Mientras que, en los países en vías de desarrollo, que tienen dificultades para acceder a la vacuna, la incidencia es alta, siendo muchos de estos países aún regiones endémicas para el sarampión y existiendo actualmente una incidencia mundial alta.

2.1 Virus del sarampión

El sarampión es causado por el virus del sarampión, que pertenece a la familia *Paramyxoviridae* y al género *Morbillivirus* (1).

Como se observa en la figura 1, se trata de un virus con forma esférica, que consta de una cadena sencilla de ARN de polaridad negativa, una nucleocápside helicoidal y una envoltura lipídica. La nucleocápside está formada, principalmente, por la **nucleoproteína (N)** y, además, están asociadas a ella la **fosfofoproteína (P)** y la **polimerasa (L)**. Estas glucoproteínas, aparte de formar parte de la estructura de la nucleocápside, intervienen en la replicación y transcripción del ARN viral. La envoltura lipídica, adquirida durante el proceso de salida del virus de la célula, presenta proyecciones superficiales formadas por dos proteínas, la **hemaglutinina (H)** y la **proteína de fusión (F)**. La hemaglutinina es la responsable de la fijación del virus al receptor de las células diana y la proteína de fusión de la fusión de la membrana del virus y de la célula. La **proteína matriz (M)** está formando una capa interna contigua a la envoltura lipídica y es la responsable del ensamblaje de nuevos virus (2,3).

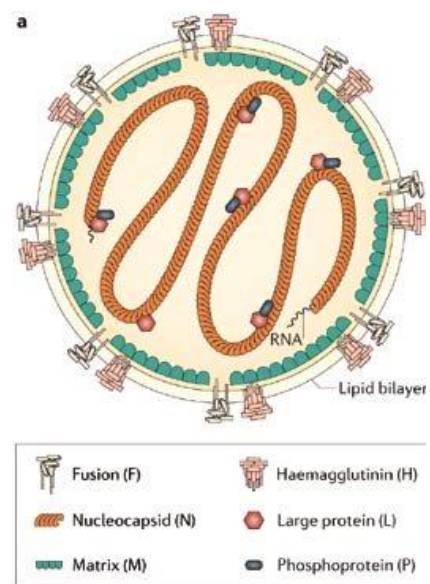


Figura 1. Estructura del virus (4).

Por otro lado, el virus posee dos proteínas no estructurales, V y C, que son factores de virulencia y, por tanto, imprescindibles para el desarrollo del proceso infeccioso (2,4).

2.2 Interacción del virus con el hospedador.

Ciclo de replicación en las células del hospedador.

El virus entra a través del tracto respiratorio y, como se observa en la figura 2, interacciona a través de la hemaglutinina (H) con el **receptor CD150 o SLAM**, que se localiza en células del sistema inmune, o con el **receptor necitin-4** en células epiteliales (2,4,5). Esta interacción provoca un cambio conformacional de la proteína de fusión (F), que media la fusión de la membrana del virus y de la célula, permitiendo, a continuación, la entrada de la nucleocápside al citoplasma, donde libera el ARN que se replica y transcribe con ayuda de las proteínas que forman la nucleocápside. Se generan las proteínas

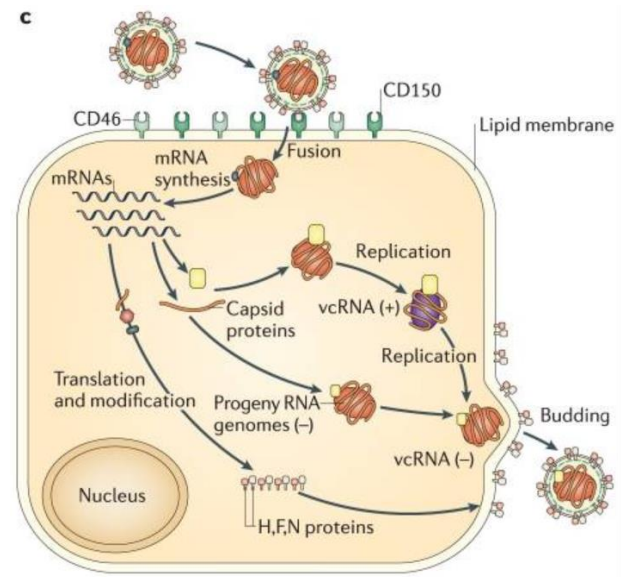


Figura 2. Ciclo de replicación vírica (4).

necesarias para la formación de nuevos viriones, que engloban al ARN y migran hacia la membrana. Una vez en la membrana, se produce la formación de la envoltura lipídica al interaccionar la proteína matriz (M) con las glucoproteínas H y F y con la nucleocápside. Tras esto, los nuevos virus liberados al exterior están preparados para infectar a más células (2,3). En algunos casos, se ha descrito la formación de sinticios al pasar los virus de una célula a otra sin salir al exterior, de tal manera que eluden al sistema inmune y pueden continuar con su propagación (3,6).

Diseminación del virus en el organismo.

Como se ha mencionado anteriormente, tras la llegada del virus al tracto respiratorio superior, se infectan células epiteliales y enseguida se propaga al tejido linfóide adyacente infectando células dendríticas, monocitos y linfocitos. La multiplicación que se produce en estas células da lugar a la viremia primaria al segundo o tercer día tras la exposición, permitiendo la llegada del virus desde la sangre a otros órganos linfoides. En estos se vuelve a multiplicar y se produce una viremia secundaria, que permite la llegada del virus a los órganos diana, como la conjuntiva, las vías respiratorias, el aparato urinario y la piel, donde provoca el exantema (3-5). De esta forma, las manifestaciones clínicas de la enfermedad son el resultado de la propagación y multiplicación del virus por el organismo.

Respuesta inmunitaria.

El sistema inmune, en primer lugar, activa la respuesta inmune innata tras el reconocimiento de los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) presentes en el virus del sarampión por parte de receptores de reconocimiento de patrones (RRP), como los receptores tipo Toll (TLRs), que se hallan en las células dendríticas. En este caso, los PAMPs son la hemaglutinina (H), la nucleoproteína (N) y el ARN del virus, que son reconocidos por receptores como el TLR-7 (2). Tras la interacción, se produce la activación de una cascada de

señalización que, como se puede observar en la figura 3, activa algunos factores transcripcionales, como NF- κ B, IRF-3 e IRF-7, que a su vez activan la transcripción de los promotores para la síntesis de los interferones alfa y beta (IFN α/β) (2,7). Estos interferones se unen a receptores (IFNAR1/2) en las membranas de las células adyacentes. Esta interacción provoca la transcripción de una serie de genes (ISGs), que codifican proteínas que inhiben la replicación viral y bloquean la síntesis de proteínas virales. De esta manera, se induce un estado antiviral en las células adyacentes impidiendo la infección y multiplicación vírica (7).

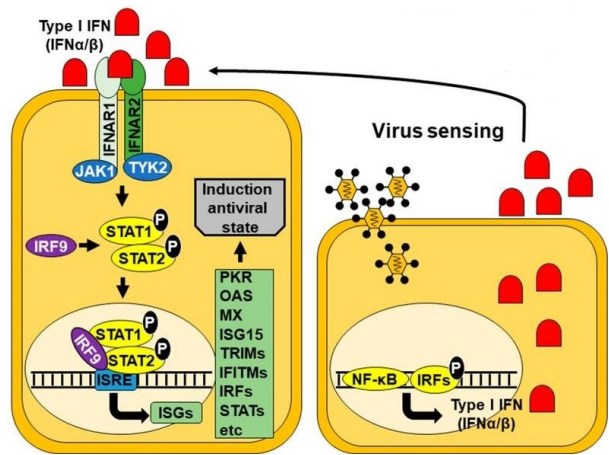


Figura 3. Activación del IFN tipo I (8).

A la vez que se activa la síntesis de interferones, se produce la secreción de diferentes citocinas proinflamatorias que atraen al foco de infección a células Natural Killer (NKs). Las células NKs se activan tras el reconocimiento por parte de receptores activadores e inhibidores de células infectadas, que expresan menos moléculas CMH de tipo I o más moléculas activadoras permitiendo así, diferenciar las células infectadas de las células sanas. Tras dicho reconocimiento, las células NKs liberan a la zona de contacto entre ellas y las células diana infectadas los gránulos (perforina y granzima B) que contienen en su interior y que son endocitados por las células diana. Una vez dentro, las perforinas forman poros en la vacuola en la que se encuentran permitiendo la salida de granzimas B, que activan el sistema de caspasas produciéndose la apoptosis de la célula infectada (7).

El virus del sarampión es capaz de limitar el efecto antiviral del interferón gracias a la síntesis de determinadas proteínas virales (P, V y C), que se unen e inhiben a algunos de los factores de transcripción que intervienen en la síntesis del IFN tipo I, como NF- κ B, IRF-3 o IRF-7, tal y como se puede observar en la figura 4 (2,4). Por tanto, la respuesta innata queda, mayoritariamente, limitada a la acción de las células NKs, siendo insuficiente para neutralizar el virus y detener su propagación. Por lo que es necesario que se active una respuesta inmunitaria mucho más potente y específica como es la respuesta adaptativa.

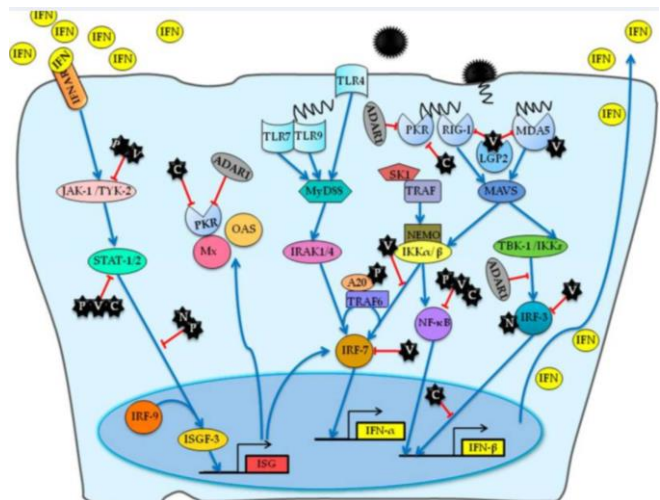


Figura 4. Inhibición síntesis del IFN tipo I (2).

El inicio de la respuesta inmunitaria adaptativa comienza con el proceso de presentación de antígeno a los linfocitos T. Las células dendríticas inmaduras, que son las células presentadoras de antígeno por excelencia, endocitan al virus y lo procesan creando péptidos

antigénicos virales que se unen a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) durante su biosíntesis. El complejo, así formado, migra a la membrana de la célula dendrítica. Este proceso conlleva la maduración de las células dendríticas, produciéndose un aumento de la expresión de moléculas que inducen su migración a los ganglios linfáticos. Una vez en los ganglios linfáticos, las células dendríticas presentan los péptidos antigénicos virales unidos a las moléculas CMH a los linfocitos T vírgenes, iniciándose así la respuesta inmunitaria adaptativa (7).

Los linfocitos T CD4 vírgenes de la especificidad adecuada reconocen el péptido antigénico viral unido a moléculas CMH de clase II a través de su TCR e interactúan, también, con moléculas co-estimuladoras expresadas en la célula dendrítica, produciéndose la activación del linfocito T (LT). Una vez activados, los LT producen la secreción de IL-2, que induce la expansión clonal de los LT CD4 de la especificidad adecuada. Estos linfocitos se diferencian en linfocitos Th1 gracias a la secreción de IL-12 por las células dendríticas durante la presentación antigénica. Los linfocitos Th1 estimulan la producción de IFN- γ e IL-2, que promueven la activación de macrófagos y participan en la activación de linfocitos T CD8 (7).

Los linfocitos T CD8 de la especificidad adecuada interactúan a través de su TCR con péptidos antigénicos virales unidos a moléculas CMH de clase I presentados por células dendríticas y con moléculas co-estimuladoras expresadas en las células dendríticas. Estas moléculas co-estimuladoras son reconocidas por los LT CD8 gracias a la colaboración de los LT CD4. Estas interacciones provocan la secreción de IL-2, que induce la activación, la expansión clonal de los LT CD8 de la especificidad adecuada y su diferenciación en LT citotóxicos. Una vez activados, los linfocitos citotóxicos de la especificidad adecuada frente al virus del sarampión abandonan los órganos linfáticos y se dirigen al tejido inflamado, donde buscan células infectadas por el virus del sarampión. Cuando encuentran células infectadas, que expresan en su superficie moléculas CMH unidas a péptidos virales, las reconocen a través de su TCR provocando la activación de la respuesta citotóxica. Esta respuesta citotóxica conlleva la apoptosis de las células infectadas mediante el sistema FasL/Fas o por la acción de perforinas y granzimas, como se observa en la figura 5 (7). La respuesta citotóxica es esencial para el control de la infección vírica, ya que un solo linfocito T citotóxico es capaz de destruir a varias células infectadas y con ello, también, al virus, de tal manera que se impide que se siga multiplicando y diseminando por el organismo.

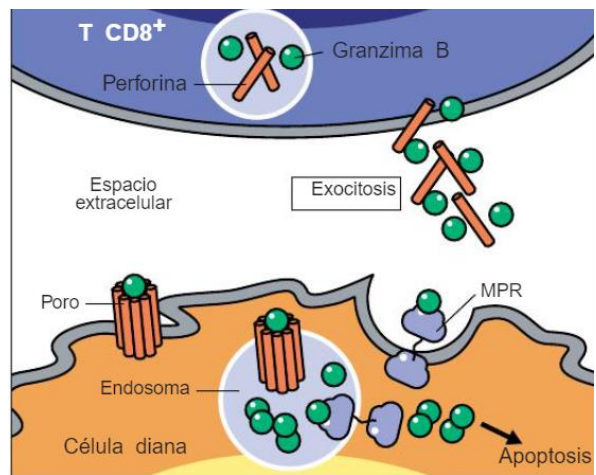


Figura 5. Respuesta citotóxica LT CD8 (7).

Los linfocitos T CD4, que reconocen a través de su TCR con una mayor afinidad los péptidos antigénicos virales unidos a moléculas CMH de clase II presentados por las células dendríticas, se diferencian en linfocitos Thf. Estos linfocitos migran al borde del folículo primario del ganglio linfático, donde colaboran con los linfocitos B (7). Los linfocitos B entran a los ganglios linfáticos y se dirigen a los folículos primarios, donde reconocen antígenos virales a través de su receptor BCR, los endocitan y los procesan

produciendo péptidos antigénicos virales que se unen a moléculas CMH de clase II y se expresan en la membrana del linfocito B. Tras esto, se produce la activación de los linfocitos B. Estos linfocitos B se pueden diferenciar en plasmocitos de vida media-corta, que producen IgM, o proliferar y crear el centro germinal. En el centro germinal, con la colaboración de los linfocitos Thf de la especificidad adecuada, se produce el proceso de hipermutación somática y cambio de isotipo de IgM a IgG, que conlleva la maduración de la afinidad de los linfocitos B. Estos linfocitos B de la especificidad adecuada se diferencian en plasmoblastos, que abandonan el centro germinal y migran a la médula ósea, donde se transforman en células plasmáticas de vida media-larga de la especificidad adecuada. Las células plasmáticas producen anticuerpos neutralizantes de la especificidad adecuada (frente a los antígenos F, H y N) (9). Los anticuerpos neutralizantes son capaces de detener la propagación de la infección mediante su unión a las proteínas que expresa el virus en su superficie, de tal manera que se impide la interacción del virus con las células diana y, con ello, su ciclo de multiplicación. Además, los anticuerpos al interactuar con los antígenos de la especificidad adecuada forman un complejo inmune, que permite la opsonización del virus o la activación del sistema del complemento destruyendo y eliminando al virus (7).

Pero, el virus del sarampión, también, es capaz de evadir parcialmente la respuesta adaptativa ya que, como se ha señalado anteriormente, puede formar sinticios, de tal manera que impiden su reconocimiento por parte de los anticuerpos neutralizantes (3,6). Sin embargo, gracias a la respuesta inmune celular ejercida por los linfocitos T CD8 y las células NKs, que destruyen a las células infectadas y con ello a los virus, y a la respuesta humoral ejercida por los anticuerpos que neutralizan a los virus que si salen al exterior, se consigue eliminar al virus ya que se impide que se siga multiplicando y diseminado por el organismo. Por esta razón, la enfermedad del sarampión, en la mayoría de los casos, se trata de una enfermedad **autolimitada y benigna**, ya que se consigue eliminar el virus y que el paciente se recupere (5). Además, no solo se consigue la generación de una respuesta para vencer al virus en el primer contacto, sino que el sistema inmune es capaz de generar una memoria inmunológica que protegerá al individuo ante contactos posteriores (10).

Generación de memoria inmunológica.

La memoria inmunológica es proporcionada por los linfocitos B y T de memoria que se originan durante la respuesta inmunitaria que se genera tras el primer contacto. Una subpoblación de los linfocitos B activados se diferencian en células B de memoria, que abandonan el centro germinal para recircular por los órganos linfáticos secundarios y producir anticuerpos neutralizantes, que también estarán recirculando ejerciendo de vigilantes ante la posibilidad de que el virus del sarampión ingrese de nuevo en el organismo. Los linfocitos T activados, tanto CD4 como CD8, mueren a los 20 días de su activación, pero hay un 5% de ellos que sobrevive y se convierte en linfocitos T de memoria centrales específicos para el virus del sarampión (sangre, órganos linfoides secundarios). Una parte de estos se diferencia en linfocitos T de memoria efectoras, que se encuentran vigilantes tanto en la sangre como en tejidos periféricos (7).

Tras una re-exposición al virus del sarampión, los primeros en reaccionar son los linfocitos T de memoria efectoras específicas, que se encuentran en los tejidos periféricos. Estos se multiplican y se diferencian en células T efectoras secundarias, que producen citocinas y respuestas citotóxicas destruyendo las células infectadas e impidiendo el progreso de la

infección. A su vez, las células dendríticas capturan y procesan antígenos para dirigirse a los ganglios linfáticos y activar a los linfocitos T de memoria centrales específicos. Estos producen un gran número de células efectoras secundarias, que migran al tejido lesionado para combatir al virus. Además, los anticuerpos neutralizantes, que se encuentran circulando por el organismo y los producidos por las células B de memoria tras detectar de nuevo al virus del sarampión, se unen a los virus circulantes impidiendo que interactúen con las células diana, y con ello su multiplicación (7).

Así, y como se ha descrito previamente, la memoria inmunitaria proporciona una **protección continua en el tiempo** gracias a la producción continua de anticuerpos en sangre y a la circulación constante por sangre y linfa tanto de anticuerpos como de linfocitos T CD4 y CD8 de memoria específicos para el virus del sarampión (9,10). Esta potente respuesta de memoria permite al organismo reaccionar rápidamente deteniendo la multiplicación del virus del sarampión tras un posible contacto con el mismo y, por tanto, evitando que se produzca la enfermedad.

2.3 Manifestaciones clínicas: la enfermedad del sarampión.

El virus del sarampión se multiplica rápidamente pasando a sangre y llegando a distintos órganos, ya que el virus es capaz de evadir la respuesta inmunitaria innata y el organismo necesita un tiempo para activar la respuesta inmunitaria adaptativa para conseguir la neutralización del virus. Tanto la multiplicación y diseminación del virus como la respuesta inmunitaria son la causa de los síntomas y manifestaciones clínicas que se producen a lo largo de la enfermedad.

Según las manifestaciones y síntomas, se pueden diferenciar distintos periodos en la evolución de la enfermedad del sarampión:

- El **periodo de incubación**: va desde la exposición hasta la aparición de la sintomatología y su duración es de unos 10-12 días (1,3). Durante este periodo el virus está proliferando en el organismo y la respuesta inmune innata se está activando.
- El **periodo prodrómico**: dura 4 días. Se inicia con fiebre elevada y síntomas catarrales, que dificultan el diagnóstico temprano del sarampión ya que son síntomas inespecíficos y, además, facilitan la transmisión del virus a través de los estornudos y la tos (1,3). Estos síntomas son debidos al proceso inflamatorio y la secreción de citocinas, como la IL-1, que se desencadena por la destrucción del

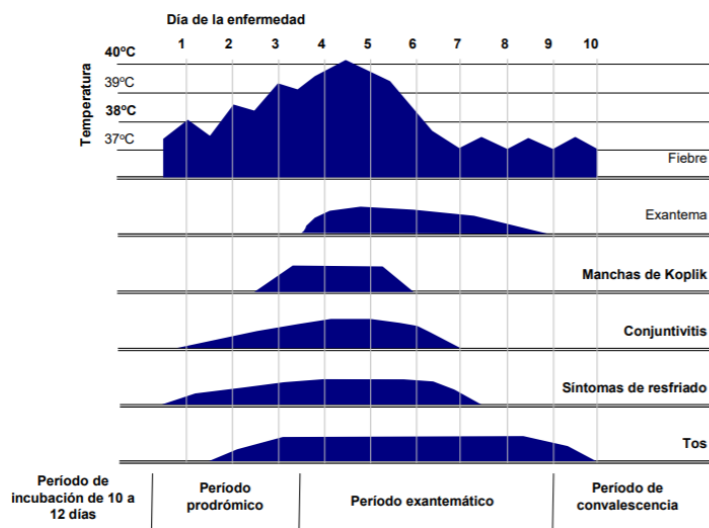


Figura 6. Evolución de la clínica del sarampión (11).

síntomas inespecíficos y, además, facilitan la transmisión del virus a través de los estornudos y la tos (1,3). Estos síntomas son debidos al proceso inflamatorio y la secreción de citocinas, como la IL-1, que se desencadena por la destrucción del

epitelio respiratorio a causa de la replicación del virus en las células epiteliales respiratorias (6). Al final de este periodo aparecen las manchas de Koplick (micropápulas blancas rodeadas de un halo rojizo) en la cara interna de los carrillos, que indican que el exantema va a aparecer en 24-48 horas (1,3).

- El **periodo exantemático** tiene una duración de unos 3-5 días. Durante este periodo, el virus sigue infectando células y diseminándose a través de la sangre por todo el organismo ya que la respuesta innata ha sido insuficiente para controlar su multiplicación. En este periodo se activa la respuesta adaptativa provocando la activación de los linfocitos T CD8, que se infiltran en las células endoteliales dérmicas infectadas provocando el exantema (3-5).
Este periodo comienza con un pico de fiebre elevado, la exacerbación de los síntomas catarrales, que irán reduciéndose durante el resto de esta fase, y la aparición del exantema, que empieza por el cuello y se va extendiendo, de forma descendente, hacia el tronco y las extremidades (1,3).
- **El periodo de convalecencia:** se inicia al quinto día de la aparición del exantema cuando la acción de los anticuerpos neutralizantes específicos y de los linfocitos citotóxicos específicos es lo suficientemente efectiva para eliminar el virus. Se produce la cicatrización y desaparición del exantema en el mismo orden en el que apareció gracias a la puesta en marcha del sistema reparador con la acción de macrófagos reparadores (1,3,4).

Es importante destacar que debido a la infección de los linfocitos y de las células dendríticas por el virus del sarampión durante la enfermedad, se produce el agotamiento o deterioro de las células inmunes provocando una **supresión inmunitaria transitoria**, que puede durar desde 4 semanas hasta 2 años y hace al sujeto más susceptible a infecciones oportunistas, que son la base de las diferentes **complicaciones** de la enfermedad (2,5).

Las complicaciones pueden afectar hasta a un 30% de los pacientes con sarampión, principalmente a niños menores de cinco años, e individuos inmunodeprimidos y malnutridos, ya que su sistema inmune es más débil. Esto les genera una dificultad para combatir las posibles sobreinfecciones, que llevan al desarrollo de complicaciones leves, como una otitis media o una diarrea, o complicaciones graves con el desarrollo de cuadros de neumonía. La debilidad del sistema inmune también puede provocar una dificultad para controlar y eliminar al virus del sarampión, permitiendo, incluso, su entrada en el sistema nervioso central provocando cuadros de encefalitis (1 de cada 1.000 infectados). En un número mínimo de infectados puede provocar con el paso de los años una panencefalitis esclerosante subaguda (1 de cada 100.000 infectados) (1,9,12).

La desigualdad en el estado de malnutrición de los niños, y, por tanto, una mayor debilidad del sistema inmune, y la desigualdad en los sistemas sanitarios es lo que marca la diferencia respecto a las complicaciones y muertes en los países en vías de desarrollo y los países desarrollados.

- En los **países en vías de desarrollo**, donde los niños presentan un gran estado de malnutrición, tiene falta de vitamina A y conviven con otras enfermedades, como el VIH y la malaria, las complicaciones son más frecuentes. Además, las complicaciones que sufren tienen un curso peor y más grave pudiendo llegar a provocar, en muchos casos, secuelas permanentes (sordera, ceguera) o la muerte en un 5-10% de los

casos, ya que no disponen de un sistema sanitario fuerte para tratar adecuadamente las complicaciones (9,10).

- En los **países desarrollados**, gracias a un estado de buena nutrición en los niños su sistema inmune es más potente y permite detener y eliminar con mayor facilidad al virus y combatir mejor las posibles complicaciones. Además, gracias a la existencia de un sistema sanitario adecuado las complicaciones tienen un mejor pronóstico y existe un menor riesgo de mortalidad (0,01%) (9,10).

2.4 Epidemiología de la enfermedad.

El virus del sarampión es un virus exclusivamente humano, no existen reservorios animales. Se transmite de persona a persona **a través de secreciones respiratorias**. Es una enfermedad **muy contagiosa**, ya que durante el periodo prodrómico se producen síntomas catarrales inespecíficos, como tos y estornudos. Estos síntomas ayudan a la diseminación del virus debido a que expulsan muchas partículas víricas y para desarrollar la infección es suficiente con una baja dosis infectiva. El periodo de transmisibilidad va desde 3-5 días antes de la aparición del exantema hasta 3-5 días después de la aparición del mismo, coincidiendo los primeros 5 días con los síntomas catarrales inespecíficos. Estos síntomas no permiten hacer un diagnóstico precoz del sarampión y, por tanto, no se puede aislar al paciente para que no transmita el virus del sarampión a otras personas susceptibles (1,3,9).

Se trata de una enfermedad de distribución mundial. En la era pre-vacunal, hasta 1963, era una enfermedad endémica en todo el mundo y causaba grandes epidemias cada 2-3 años. Se producían unos 30 millones de casos y 2 millones de muertes al año, afectando, principalmente, a los niños menores de cinco años, niños malnutridos e individuos inmunodeprimidos (10,12). La mayor parte de la población (95%) a la edad de 15 años ya había sido infectada (10).

En la era pre-vacunal, la incidencia por sarampión era similar en los países en vías de desarrollo y en los países desarrollados. Sin embargo, la tasa y la gravedad de las complicaciones y la tasa de mortalidad eran diferentes debido a la desigualdad existente, como se ha mencionado anteriormente, entre los países desarrollados y los países en vías de desarrollo (10,12).

En la actualidad, las diferencias en las tasas de incidencia y mortalidad entre los países en vías de desarrollo y los países desarrollados son debidas a la malnutrición, a las condiciones higiénico sanitarias deficientes, a la debilidad de los sistemas sanitarios y, principalmente, a la dificultad de acceso a las vacunas por parte de los países en vías de desarrollo (13). Este hecho supone que aún existan regiones endémicas para el sarampión.

2.5 Medidas de control frente al sarampión: vacunación.

Cada año mueren en el mundo, según la OMS, 10 millones de niños menores de 5 años, siendo las enfermedades infecciosas las principales responsables de estas muertes. Afectan, sobre todo, a los niños de los países en vías de desarrollo debido a las condiciones de pobreza, a la falta de medidas higiénico-sanitarias y a la deficiencia de los sistemas sanitarios. Una de estas enfermedades infecciosas es el sarampión (14). La única forma de poder reducir la incidencia del sarampión es mediante la adquisición de inmunidad

individual a través de la vacunación, que proporciona las herramientas necesarias al organismo para combatir al virus del sarampión y evitar el desarrollo de la enfermedad.

Las **vacunas** son un método de inmunización artificial activa y se definen, según la Asociación Española de Pediatría (AEP), como “productos biológicos que contienen uno o varios antígenos que se administran con el objetivo de producir un estímulo inmunitario específico” (15). Su finalidad es proporcionar inmunidad individual y colectiva frente a diferentes microorganismos mediante la inducción y producción de una **respuesta inmunitaria específica protectora**, es decir, mediante la producción de memoria inmunológica. El objetivo es conseguir una respuesta lo más semejante posible a la que produce la infección natural, pero sin que se produzca ningún síntoma (16).

Los antígenos incorporados al organismo con la vacuna provocan una respuesta inmunitaria similar a la de la infección natural. Son capaces de activar a los linfocitos T y los linfocitos B para que fabriquen células de memoria específicas, que produzcan anticuerpos específicos contra los antígenos y poder reaccionar inmediatamente en un contacto posterior produciendo una respuesta mucho más rápida e intensa para evitar la propagación del virus y la aparición de síntomas (17).

Para que el sistema inmune sea capaz de desarrollar una respuesta protectora y producir la seroconversión de los anticuerpos para proporcionar inmunidad a largo plazo, el antígeno debe ser lo suficientemente **inmunógeno**, es decir debe ser capaz de estimular lo suficiente al sistema inmune para que se produzca una respuesta inmunitaria detectable. Aunque en ocasiones las vacunas son capaces de estimular la respuesta inmunitaria protectora con una sola dosis, hay otras en las que es necesario administrar diferentes dosis a lo largo del tiempo para garantizar que se genera una respuesta inmunitaria específica protectora. Además, algunas vacunas requieren la administración de dosis de refuerzo, ya que con el tiempo se va produciendo una disminución progresiva de la inmunidad. Estas características son las que determinan las **pautas de vacunación**, que son específicas de cada vacuna. Un aspecto a tener, también, en cuenta es la vía de administración de la vacuna, ya que de ello también depende la efectividad de la vacuna. Existen diferentes vías de administración: subcutánea, intradérmica, intramuscular, oral e intranasal (15,18,19). Además, se está investigando la posibilidad de administrar algunas de las vacunas a través de parches de microagujas por las diferentes ventajas que posee. Requieren menos requisitos en cuanto a su transporte y almacenamiento facilitando su llegada a áreas remotas, son menos dolorosas y permiten la administración por parte de personal sin formación médica facilitando la vacunación en países con recursos humanos limitados (20).

Existen diferentes tipos de vacunas. Según su forma de obtención:

- Las **vacunas vivas atenuadas** son microorganismos vivos, pero sin su capacidad virulenta, la han perdido mediante cultivos sucesivos. Sus ventajas son su elevada capacidad inmunogénica y la producción de una respuesta similar a la que produciría la infección natural, ya que al estar el virus vivo se puede multiplicar en el organismo y estimular al sistema inmune de manera similar a como lo hace el virus salvaje. Además, estas vacunas proporcionan una protección duradera en el tiempo y con la administración de una dosis suele ser suficiente, aunque normalmente se administran dos dosis para corregir los posibles fallos en los que no se haya generado

la respuesta inmune protectora específica con la primera dosis. En este tipo de vacunas es imprescindible el mantenimiento de la cadena del frío para garantizar que el microorganismo se mantiene vivo (15–17).

- Las **vacunas inactivadas o muertas** constan del microorganismo muerto/inactivado mediante métodos físicos o químicos. Poseen una capacidad inmunógena menor que las atenuadas y, por ello, se usan adyuvantes y son necesarias más dosis para potenciar la respuesta inmunitaria, ya que al estar el microorganismo muerto no puede multiplicarse y, por tanto, su capacidad de estimular al sistema inmune es menos potente (15–17).
- Las **vacunas de subunidades antigénicas**, entre las que se diferencian:
 - Las **vacunas de toxoides** consisten en toxinas inactivadas por procedimientos químico o físicos mediante los que pierden su capacidad de producir efectos nocivos, pero conservan su poder inmuógeno para activar el sistema inmune (15,17).
 - Las **vacunas de antígenos polisacáridos purificados** están preparadas a partir de la capsula de algunas bacterias. Estas vacunas no generan una protección duradera porque no son capaces de producir memoria inmunológica debido a que los polisacáridos inducen una respuesta T-independientes (15,17).
 - Las **vacunas de polisacáridos conjugados** solucionan el problema de las vacunas de antígenos polisacáridos mediante la unión del polisacárido capsular con una proteína transportadora, que suele ser el toxoide diftérico o tetánico. Esto permite la inducción de una respuesta T-dependiente frente a los antígenos polisacáridos permitiendo su colaboración con los linfocitos B para producir células de memoria (15,17).
- Las **vacunas recombinantes** se obtienen mediante ingeniería genética. Consiste en la introducción de un segmento del genoma del microorganismo frente al que se está diseñando la vacuna en un virus o una bacteria inocuos. De esta manera, cuando el microorganismo entre en la célula huésped codificará la proteína que se encontraba en el segmento insertado. Así, el sistema inmune reconoce a esa proteína y genera una respuesta inmunitaria específica frente esa proteína (15–17).

Para la obtención de una vacuna son necesarios muchos años de investigación para verificar su eficacia y seguridad. Para ello, en el desarrollo de las vacunas se hacen múltiples ensayos y controles: en líneas celulares, en animales de experimentación, en voluntarios sanos y ensayos de campo. De tal manera que se obtienen vacunas seguras minimizándose al máximo la aparición de reacciones adversas. Además, una vez comercializadas se siguen haciendo estudios de seguridad y eficacia. Todos estos estudios permiten afirmar que todas las vacunas que hay en el mercado son **seguras y eficaces**. Las vacunas atenuadas producen más reacciones adversas que las vacunas inactivadas ya que son más reactógenas porque se inocular al microorganismo vivo y este se multiplica en el organismo. Pero a su vez, las vacunas inactivadas son más reactógenas que las vacunas de subunidades y que las vacunas recombinantes ya que contienen al microorganismo entero. Aun así, el porcentaje de reacciones adversas es mínimo (19,21).

Como se ha mencionado anteriormente, para poder reducir la incidencia del sarampión es necesaria la adquisición de inmunidad individual a través de la vacunación, que evita que el individuo desarrolle la enfermedad. Pero la única manera de poder controlar la enfermedad

del sarampión es mediante la **vacunación colectiva**, que busca disminuir el potencial de transmisión del virus, es decir que cada infectado contagie cada vez a menos personas hasta alcanzar un potencial por debajo de uno, de tal manera que el virus deje de circular. Para conseguir esto es necesario alcanzar la **inmunidad de grupo**, que se obtiene cuando se logra llegar al porcentaje de vacunación que indica la **cobertura crítica** (porcentaje de población vacunada necesario para conseguir detener la circulación del microorganismo oportuno). Con la inmunidad de grupo no solo se protege al individuo vacunado, sino que al disminuir el potencial de transmisión del virus, también se protege a la población no vacunada (19).

En el caso del sarampión la **cobertura crítica** necesaria es de un **95%**, por lo que alcanzar la inmunidad de grupo es un reto difícil y va a depender en gran medida de la situación económica de los diferentes países ya que es lo que posibilita el acceso de la población a las vacunas (14,19). Este hecho es el que marca la diferencia en la incidencia frente al sarampión entre los países desarrollados y los países en vías de desarrollo (13).

3. OBJETIVOS.

El objetivo final del presente trabajo es conocer lo que ha supuesto la vacunación de la población en el control de la enfermedad del sarampión. Para la consecución de este objetivo se han propuesto una serie de objetivos parciales:

- Análisis del diseño y evolución de la vacuna del sarampión.
- Análisis de la evolución de las pautas de administración de la vacuna del sarampión.
- Influencia de la vacunación (coberturas vacunales) en la morbilidad.
 - Dificultad de acceso a las vacunas en los países en vías de desarrollo.
 - Importancia de los movimientos antivacunas en los países desarrollados.
- Análisis de las pautas de vacunación e influencia de las coberturas vacunales del sarampión en España.

4. MATERIAL Y MÉTODOS.

El trabajo se basa en una revisión bibliográfica de diversas bases de datos, como World Health Organization (WHO), Asociación Española de Pediatría (AEP), Comité Asesor de Vacunas (CAV), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).

A parte, se han consultado varios libros de microbiología e inmunología y diferentes artículos on-line procedentes de PubMed y Google Académico.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

5.1 Análisis del diseño y evolución de la vacuna del sarampión.

La elevada incidencia de la enfermedad del sarampión, las graves complicaciones, principalmente neuronales y respiratorias y el elevado coste que suponen al sistema sanitario es lo que llevó a la investigación para la obtención de una vacuna contra el sarampión (22).

Desde principios del siglo XX diferentes investigadores consiguieron cultivar el virus del sarampión en células de diferente procedencia destacando, en 1954, **John F. Enders y Thomas C. Peebles**, que consiguieron cultivarlo, por primera vez, en células de riñón

humano. Este acontecimiento desembocó, poco tiempo después, en el aislamiento por parte de John F. Enders y Thomas C. Peebles del virus del sarampión de una muestra proveniente de un niño de 11 años, llamado David Edmonston, nombre que con el tiempo adquiriría la primera cepa vacunal (3,23).

A finales de los 50, Enders consiguió atenuar la **cepa Edmonston** mediante pases seriados en diferentes cultivos. Fue sometida a 24 pases en cultivos de células renales, 28 pases en cultivos de células amnióticas, 6 pases en cultivos de óvulos fertilizados de gallina y 14 pases en cultivos de embriones de pollo. Para verificar la eficacia de este preparado vacunal, se decidió inocular la cepa atenuada en monos y cinco meses después se les inoculó el virus del sarampión salvaje comprobándose la ausencia de viremia y otros síntomas. Se confirmó, por tanto, la atenuación e inmunogenicidad de la vacuna. Una vez comprobada su eficacia, empezaron a realizar los estudios de seguridad administrando la vacuna a los niños de una escuela. En los días posteriores a la administración, se recogieron muestras de esos niños vacunados para intentar detectar en el laboratorio si había presencia de virus, pero el resultado siempre fue negativo. La mayoría de los niños vacunados desarrollaron anticuerpos, demostrándose, por tanto, la inmunogenicidad de la vacuna. Algunos niños manifestaron fiebre y un exantema similar al sarampión, mostrándose así cierta reactogenicidad de la vacuna (23,24). Este hecho promovió la realización de varios ensayos administrándose a la vez la vacuna atenuada y pequeñas dosis de inmunoglobulina, consiguiéndose reducir a la mitad el número de reacciones adversas. Pero con el tiempo se comprobó que estas inmunoglobulinas producían una disminución en el nivel de anticuerpos generados en comparación con la administración de la vacuna atenuada sola, por lo que se suspendió su administración. Además, la reactogenicidad de la vacuna atenuada sugería la necesidad de una mayor atenuación de la cepa vacunal usada mediante más pases en cultivos. Se obtuvieron la **cepa Schwarz** (85 nuevos pases) y la **cepa Moraten** (40 pases más), que son algunas de las usadas actualmente (3,22).

A la vez que se estaba investigando la obtención de una vacuna atenuada se investigaba la obtención de una vacuna inactivada. La vacuna inactivada fue obtenida mediante la inactivación química de la cepa Edmonston con formaldehído. Esta vacuna inducía anticuerpos en un 90% de los niños vacunados que recibieron tres dosis, ya que al tratarse de una vacuna inactivada es necesaria la administración de un mayor número de dosis para el desarrollo de inmunidad protectora (3,24).

En 1963 en EE.UU, se introdujo tanto la vacuna atenuada con la cepa Edmonston como la inactivada. Al principio, la mayoría de los médicos prefirió usar la vacuna inactivada (1963-1967), ya que en los ensayos que se habían realizado con la vacuna atenuada algunos de los niños habían experimentado fiebre elevada y exantema mostrándose cierta reactogenicidad al producir estas reacciones adversas. En los años posteriores, se observó que los niños que habían recibido la vacuna inactivada tenían una respuesta de anticuerpos de corta duración. En 1965, se comunicaron casos del sarampión atípico (inicio del exantema en las partes distales y frecuentes complicaciones pulmonares) en algunos de los niños que habían estado en contacto con el virus salvaje tras la administración de la vacuna inactivada (25). Este hecho se pensó que fue debido a que el formaldehído alteraba la proteína de fusión y, por tanto, el anticuerpo generado contra esta proteína no era lo suficientemente selectivo (3).

Debido a esta complicación, en 1968, se decidió la retirada del mercado de esta vacuna y, tras un tiempo, se observó una disminución de los casos de sarampión atípico (3,25).

La vacuna atenuada del sarampión se administra por vía subcutánea y provoca una respuesta inmunitaria celular y humoral similar a la que se produce en la infección natural, aunque los títulos de anticuerpos que se producen son menores. La vacuna, al igual que el virus salvaje, provoca la aparición tanto de anticuerpos específicos como linfocitos T CD4 y CD8 de memoria específicos contra el virus del sarampión. Puede ocasionar alguna reacción adversa, como fiebre (5-15%) o reacciones locales (10%) (9,10,26). Es decir, se trata de una **vacuna segura y eficaz**, ya que genera inmunidad protectora específica frente al virus del sarampión y las reacciones adversas que puede producir son poco frecuentes, leves y transitorias.

A partir de 1971, la vacuna atenuada del sarampión comienza a administrarse como una vacuna combinada junto con la vacuna de las paperas y la rubeola, conocida como **Triple Vírica** (23).

5.2 Análisis de la evolución de las pautas de administración.

Cuando se comenzó a usar la vacuna atenuada se administraba, únicamente, una dosis a los niños pequeños, pero con el paso del tiempo se observó que había niños que no habían generado una respuesta inmunitaria protectora, había una falta de seroconversión. A este hecho se le denomina **fallo vacunal primario**, y sus posibles causas son: administración de la vacuna a edades tempranas o fallos en la cadena del frío. Para solventar este problema se plantea la administración de una segunda dosis, consiguiéndose corregir el 99% de los fallos vacunales primarios (9,10).

Uno de los aspectos más controvertidos es indicar las edades óptimas para la administración de ambas dosis, tanto con la vacuna atenuada monovalente como con la Triple Vírica. La edad óptima para el inicio de estas dosis debe ser un equilibrio entre la madurez del sistema inmune del individuo para generar una respuesta inmunitaria protectora y el riesgo del sarampión y de sus complicaciones a edades tempranas (13). Por ello, existen grandes diferencias entre los países en vías de desarrollo y los países desarrollados.

- En los **países en vías de desarrollo**, donde sigue habiendo epidemias de sarampión, la OMS recomienda:
 - La administración de la primera dosis a los 9 meses de edad, ya que a esta edad los anticuerpos maternos, transferidos al bebé a través de la placenta, es muy probable que ya hayan desaparecido y responden correctamente a la vacuna entre un 85-90% de los niños. De esta manera, se protege a los niños más pequeños, que son población de riesgo, aunque a los 9 meses de edad se producen entre un 10% y un 15% de fallos vacunales primarios, es decir entre un 10-15% de los niños vacunados no responden de forma correcta a la vacuna (9,10,13).
 - La administración de la segunda dosis entre los 15 y los 18 meses de edad. De tal manera que se asegura una protección temprana ya que se protege tempranamente a los bebés, se corrigen pronto los posibles fallos vacunales y se puede favorecer un aumento de las coberturas, al dar una nueva oportunidad a aquellas que no la habían tenido antes (9,10).

- Si la madre padece enfermedades, como la malaria o el VIH (enfermedades endémicas en estos países), la OMS recomienda adelantar la vacunación a los 6-9 meses de edad, ya que las madres van a transmitir un título menor de anticuerpos al lactante. No se recomienda antes de los 6 meses porque no se conseguiría la seroconversión debido a la inmadurez del sistema inmune (9,10).
- En los países desarrollados, donde el sarampión está más controlado.
 - Se recomienda la vacunación con la primera dosis a los 12 meses, ya que el riesgo de enfermar de los niños en estos países es menor, y al aumentar la edad de vacunación se consiguen mayores tasas de seroconversión. Hay países que tienen establecida la primera dosis a los 15 meses de edad. Esperando hasta esta edad se puede poner en riesgo a las poblaciones más jóvenes, ya que los títulos de anticuerpos maternos transmitidos actualmente son menores porque la mayoría posee inmunidad gracias a la vacuna (9,10,13).
 - La segunda dosis se establece según las consideraciones de cada país para poder alcanzar la máxima cobertura posible (9,10).

5.3 Influencia de la vacunación (coberturas vacunales) en la morbilidad.

Antes de la introducción de la vacuna en 1963, el sarampión era una enfermedad endémica en todo el mundo. Producía cada año **30 millones de casos** y más de **2 millones de muertes** en el mundo, afectando, principalmente, a los niños pequeños malnutridos de los países en vías de desarrollo debido a la situación de pobreza en la que se encuentran y a la falta de un sistema sanitario adecuado (10,12). A continuación, en la figura 7, se presenta la relación que existe entre el número de casos y las coberturas vacunales.

La utilización de la vacuna ha conseguido disminuir el número de casos en todo el mundo, tal y como se muestra en la figura 7. Destaca el gran descenso entre el año 2000 y el año 2010. Se produjo una disminución del 60% de los casos, pasando de más de 850.000 casos en el 2000 a menos de 350.000 en el 2010. Este

descenso fue posible gracias al aumento de las coberturas

vacunales en todo el mundo y a la implementación de la segunda dosis en una gran mayoría de los países. Se consiguió aumentar la cobertura para la primera dosis, tal y como se observa en la figura 7, en trece puntos porcentuales desde el año 2000 (72%) hasta el año 2010 (85%). En los años posteriores, gracias al aumento de la cobertura vacunal para la segunda dosis, se produce, en el 2016, el menor número de individuos infectados de

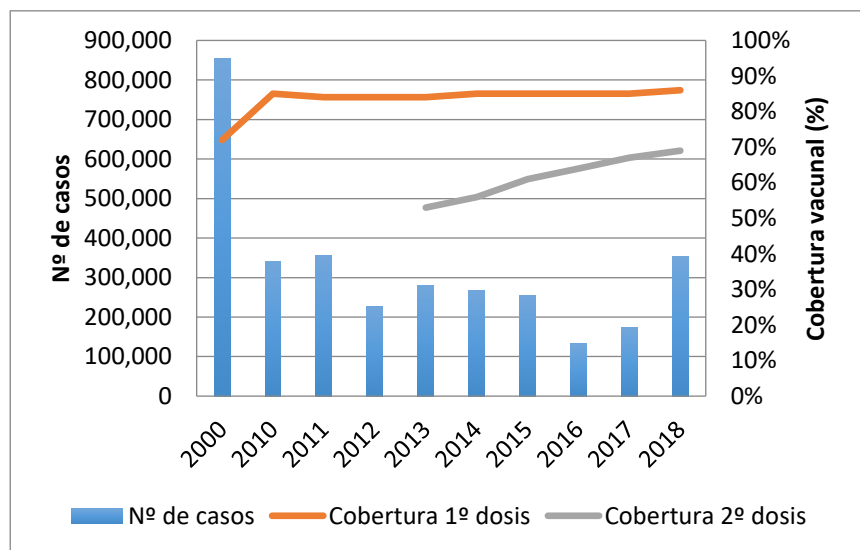


Figura 7. Casos y coberturas vacunales en el mundo.

sarampión de la historia. El descenso conseguido es gracias al aumento de la cobertura vacunal para la segunda dosis, que corrige la mayoría de fallos vacunales primarios, que ocurren, sobre todo, en los países en vías de desarrollo, y, por tanto, se protege a más población. A pesar de ello, sigue habiendo regiones endémicas y desde el año 2017 el mundo está viviendo el **resurgimiento del sarampión** (27).

5.3.1 Dificultad de acceso a las vacunas en los países en vías de desarrollo.

La idiosincrasia de los países en vías de desarrollo hace que la incidencia del sarampión sea mayor. Como se puede observar en la figura 8, que muestra el número de casos en cada una de las regiones de la OMS, la mayor parte de ellos se concentran en los países en vías de desarrollo, como el caso de la Región de África. Esto se debe a las condiciones higiénico sanitarias deficientes y a la dificultad para poder acceder a las vacunas (28).

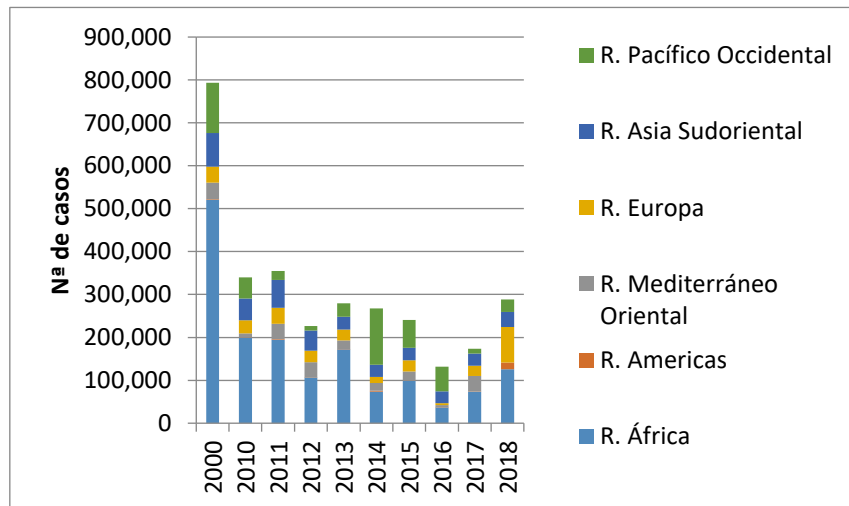


Figura 8. Casos de sarampión en las distintas regiones de la OMS.

Por ello, para poder conseguir la accesibilidad a las vacunas en todos los países y poder alcanzar inmunidad de grupo que posibilite la eliminación del sarampión, la **OMS y UNICEF** crearon el Programa Ampliado de Inmunización (PAI), que ayuda a que todos los países puedan acceder a la vacuna del sarampión (12,16). Otro programa importante que ayuda a combatir el sarampión, es **la Iniciativa Sarampión-Rubeola (ISR)**, que pretende que no muera ningún niño de sarampión ayudando a los países en vías de desarrollo a implementar y financiar planes estratégicos para intentar eliminar el sarampión. Ha ayudado a vacunar a más de 2.900 millones de niños desde el 2001, y ha salvado más de 21 millones de vidas gracias al aumento de las coberturas vacunales (12,29). Además, existen más entidades, como la Alianza GAVI (Premio Princesa de Asturias de Cooperación Internacional 2020) o la Fundación Bill y Melinda Gates, comprometidas en la lucha por la vida en los países más necesitados. La Alianza GAVI ayuda a aumentar el acceso a la vacunación mediante la introducción de la segunda dosis de la vacuna del sarampión y el fortalecimiento de los sistemas sanitarios de atención preventiva para mejorar las coberturas vacunales y asegurar una mayor protección (12,16).

Gracias al esfuerzo y a todas las ayudas proporcionadas por las diferentes organizaciones mencionadas, la Región de África ha conseguido **aumentar significativamente la cobertura vacunal para la primera dosis**, como se refleja en la figura 9, e **introducir** la administración de la **segunda dosis** a través de actividades suplementarias de inmunización. Así, se ha conseguido disminuir un 75% el número de casos entre el año 2000 (520.102) y el año 2018 (125.426), como se muestra en la figura 9. Aunque, el menor número de casos detectados fue en el 2016 con 36.269, que supuso una reducción de los casos en un 95% con respecto al

año 2000. A pesar de estos grandes avances, desde el 2017 se está produciendo un aumento en el número de casos, como se puede observar en la figura 9, debido a la existencia de diferentes brotes sostenidos en el tiempo, que son posibles por la acumulación de personas susceptibles a lo largo de los años a causa del acceso limitado a las vacunas (28).

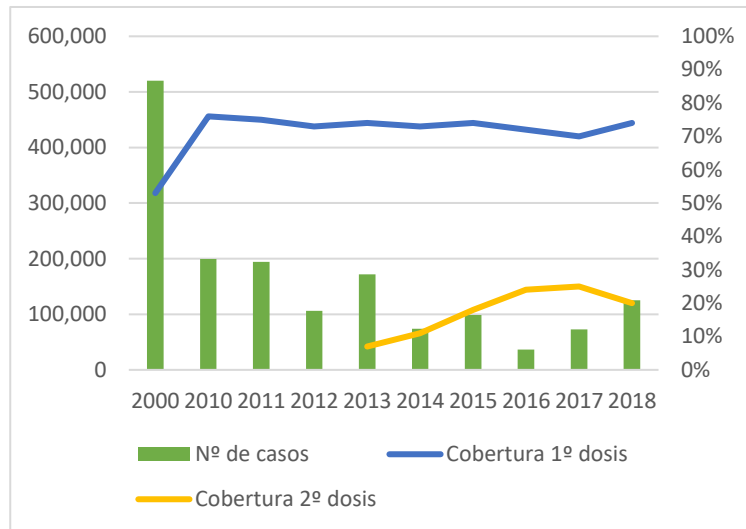


Figura 9. Casos y coberturas vacunales en la Región de África.

Tal y como se muestra en la figura 9, la cobertura vacunal

para la primera dosis se mantiene en el 75% desde el año 2016, mientras que la cobertura para la segunda dosis ha descendido en los últimos años de un 25% en el 2017 a un 20% en el 2018. Esto muestra la *dificultad existente para mantener y aumentar los porcentajes de vacunación para poder alcanzar la cobertura crítica (superior al 95%) en los países en vías de desarrollo. Esta dificultad es debida a la falta de recursos, que dificultan el acceso a las vacunas.* Por esta razón, es muy importante **mantener y reforzar la voluntad política y los recursos económicos y humanos** para poder fortalecer la inmunización de rutina y que toda la población tenga acceso a la vacuna (30). Estas acciones van a ser especialmente necesarias tras la pandemia actual por COVID-19, ya que en los países en vías de desarrollo los recursos que poseen los están destinando, actualmente, a abordar esta crisis sanitaria. Este hecho puede dejar, según la OMS, a más de 117 millones de niños, sin vacunar de sarampión, que son los que actualmente se benefician de las distintas ayudas (31).

5.3.2 Importancia del movimiento antivacunas en los países desarrollados.

Como contraposición a los países en vías de desarrollo, que no alcanzan la cobertura crítica, están los países desarrollados, como la Región Europea, donde hay altas coberturas vacunales. En Europa, entre el 1991 y el 2000, gracias a la introducción de la segunda dosis de la vacuna del sarampión, descendieron los casos en un 87% (3).

A pesar de que las coberturas vacunales son altas, como se puede observar en la figura 10, son insuficientes para alcanzar la cobertura crítica del sarampión (95%). Por esta razón, a lo largo de los años se han producido brotes de sarampión en diferentes países, donde las coberturas vacunales eran más deficientes. Tal y como se observa en la figura 10, los brotes que más destacan son los del 2010-2011. Afectaron, sobre todo, a países

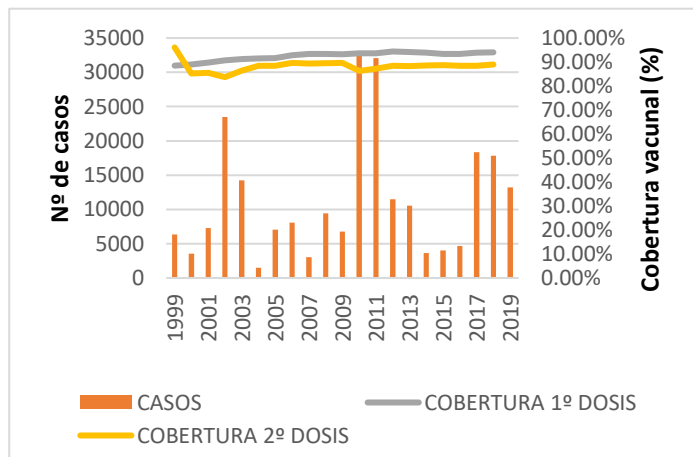


Figura 10. Casos y coberturas vacunales (EDCD).

que en los años anteriores habían registrado bajas coberturas vacunales, como Bulgaria por falta de recursos, y Francia e Italia a causa del movimiento antivacunas, del que se hablará más adelante (32).

En el 2016, solo cinco países tenían coberturas superiores al 95% para ambas dosis (Hungría, Portugal, España, Eslovaquia y Suecia). Diecisiete países notificaron una cobertura para la primera dosis por debajo del 95% y catorce países una cobertura inferior al 90% para la segunda dosis (32). Esto muestra que las coberturas vacunales siguen siendo insuficientes para alcanzar la inmunidad de grupo y poder evitar la circulación del virus del sarampión entre la población no vacunada. Este hecho es el que está llevando al **resurgimiento del sarampión** desde el año 2017, cuando, según datos de la ECDC y como se muestra en la figura 10, se produjeron más de 18.000 casos en el 2017 en comparación con los 4.700 casos del 2016 (32,33).

*El descenso de las coberturas vacunales que se está produciendo en diferentes países europeos es debido al **movimiento antivacunas**, a creencias religiosas, al miedo a los posibles efectos secundarios y a la falta de información y responsabilidad por parte de la población* (34). El inicio del movimiento antivacunas y que ha producido un gran rechazo a la vacuna del sarampión fue una publicación en "The Lancet", en 1998, en la que se relacionaba la Triple Vírica con el autismo. Años más tarde, este artículo fue retirado por la revista argumentando la falta de rigor científico de la publicación, y al médico (Andrew Wakefield) autor del artículo se le retiró la licencia. A pesar de ello, la desconfianza ya se había instalado en la población (35).

Para aumentar las coberturas vacunales y lograr la inmunidad de grupo para proteger a toda la población de la enfermedad del sarampión es muy importante educar y **fomentar la comunicación e información sobre los beneficios de las vacuna** del sarampión para que los padres entiendan la importancia de la vacunación y los beneficios que suponen tanto para su hijo de manera individual como para el resto de la población. También, es necesario fortalecer los sistemas vigilancia prestando especial importancia a la población de riesgo y a los focos de baja inmunización y acceder a ellos para ofrecerles oportunidades para su vacunación (20,36).

Uno de los objetivos que se plantea la OMS por las características del virus del sarampión y la existencia de una vacuna segura y eficaz es la **erradicación del sarampión** (12). Pero como se puede observar en las diferentes figuras anteriores y en la actualización de los sucesivos documentos de la OMS, aún se está lejos de conseguirlo. Esto se debe a la problemática existente tanto en los países en vías de desarrollo, que no tienen los recursos necesarios para poder acceder a las vacunas y aumentar las coberturas vacunales, como en los países desarrollados, donde las coberturas vacunales sufren un descenso por voluntad propia de la población (movimiento antivacunas).

5.4 Análisis de las pautas de vacunación e influencia de las coberturas vacunales del sarampión en España.

En España, antes de la introducción de la vacuna se producían unos 150.000 casos al año (1). En 1994 se logró disminuir la incidencia en un 95% en comparación con la era prevacunal. Esto fue gracias a la introducción de la vacuna en el calendario de vacunación (1978) y a las coberturas vacunales del 80% que se alcanzaron en la década de los 80. Aunque, en 1995

se produjo un repunte en el número de casos ya que las coberturas vacunales de los años anteriores no eran lo suficientemente altas para alcanzar la cobertura crítica. Además, al administrarse una sola dosis de vacuna había gente que no estaba protegida, a pesar de haberse vacunado, debido a los fallos vacunales primarios. De tal forma, que se acumulan personas susceptibles a lo largo de los años produciéndose brotes. En 1996, se introdujo la segunda dosis de vacuna a los 11-13 años y, en 1999, se adelantó la edad recomendada a los 3-6 años, ya que un estudio demostró una baja protección en niños de entre 6 y 9 años (16,37).

Gracias a las altas coberturas vacunales a lo largo de los años los casos han ido disminuyendo de forma significativa, llegando a detectarse, únicamente, 22 casos en el 2005. Pero a partir del 2010, la tendencia descendente, que se puede observar en la figura 11, del número de casos por la enfermedad del sarampión se vio interrumpida por el surgimiento de varios brotes (38). Esto provocó que en Agosto de 2012 se estableciese la primera dosis a los 12 meses y la segunda dosis a los 3-4 años de edad para que los más pequeños estén protegidos cuanto antes y evitar que sean población susceptible ante posibles futuros brotes (37).

Después del brote del año 2011 y su consecución en el 2012, los casos fueron disminuyendo hasta detectarse en 2016, únicamente, 35 casos. Aunque, desde el 2017 se está viviendo de nuevo un aumento del número de casos (importados), ya que en Europa y otras partes del mundo se está produciendo el resurgimiento del sarampión por la disminución de las coberturas vacunales a causa de los movimientos antivacunas y otras creencias (1).

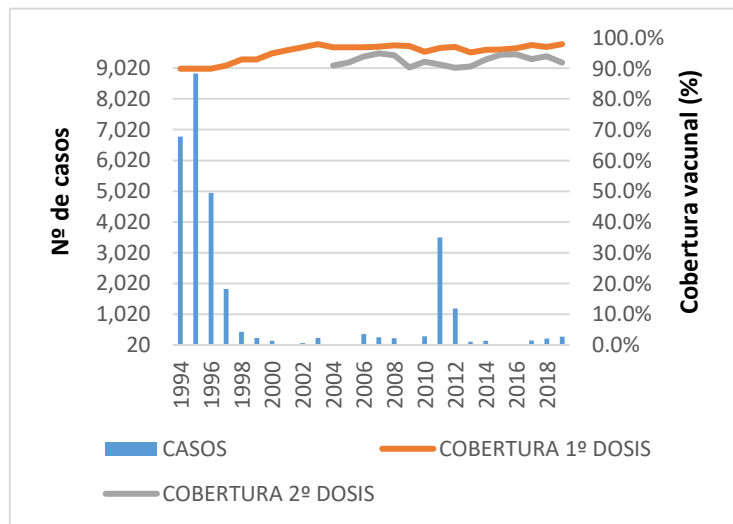


Figura 11. Casos y coberturas vacunales en España.

Cabe destacar que España, gracias a su sistema de salud que da acceso gratuito a la vacuna, es un país con muy buenas coberturas vacunales, como se puede observar en la figura 11. Mantiene la cobertura para la primera dosis desde el año 2000 por encima del 95% y la cobertura para la segunda dosis por encima del 90%. Esto implica que **en España existe inmunidad de grupo** ante el sarampión, ya que se ha alcanzado la cobertura crítica. Este hecho hizo posible que España fuese declarada **país libre de sarampión** en el 2017, y que actualmente mantenga ese título (37).

6. CONCLUSIONES.

El presente trabajo muestra como la vacuna del sarampión ha permitido disminuir la morbilidad de la enfermedad, siendo una de las mejores inversiones en Salud Pública.

- El sarampión dispone de una vacuna segura y eficaz.
- Es necesaria la administración de dos dosis de la vacuna del sarampión para lograr la máxima protección de los individuos.

- La incidencia del sarampión ha disminuido de forma significativa en el mundo entre el 2000 y el 2016 gracias a la vacunación. Aunque en los últimos años está volviendo a aumentar.
 - Muchos países desarrollados están viviendo desde los últimos años el resurgimiento del sarampión, ya que las coberturas vacunales han descendido perdiéndose la condición de inmunidad de grupo debido al auge del movimiento antivacunas.
 - Los países en vías de desarrollo no han conseguido alcanzar la inmunidad de grupo para poder controlar la circulación del virus y proteger a la población. El sarampión sigue siendo endémico en muchos países ya que debido a su situación de pobreza su acceso a las vacunas es muy limitado.
- En España el sarampión se considera eliminado desde el 2017 gracias al mantenimiento de altas coberturas vacunales.

Como conclusión final y de forma personal, *es totalmente lamentable e indignante como cierta parte de la población de los países desarrollados, donde se dispone de acceso a vacunas seguras y eficaces, decide rechazar la vacunación por razones que no poseen ningún tipo de evidencia científica poniendo la vida de sus hijos y la de otros niños en peligro. Mientras que, en los países desarrollados los niños pequeños mueren por las diferentes complicaciones del sarampión por carecer de los recursos necesarios para poder acceder a las vacunas. El lema de Médicos Sin Fronteras y que comparto, “Hay algo que da más miedo que las vacunas: no tenerlas” muestra lo enormemente importante que son las vacunas en el control de las enfermedades infecciosas. Este lema se ve completamente reflejado en la situación actual de pandemia que vivimos, en la que ansiamos poder encontrar una vacuna contra el COVID-19 para poder evitar la muerte de miles de personas y poder retomar nuestra vida cotidiana.*

7. BIBLIOGRAFÍA.

1. Sarampión | Comité Asesor de Vacunas de la AEP [Internet]. Vacunasaep.org. 2019. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/enfermedades/sarampion>
2. Jiang Y, Qin Y, Chen M. Host-Pathogen Interactions in Measles Virus Replication and Anti-Viral Immunity. Viruses [Internet]. 2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27854326>
3. Domínguez À, Eva G, López B. El Sarampión 7ª Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología.
4. Griffin DE, Lin W-H, Pan C-H. Measles virus, immune control, and persistence. FEMS Microbiol Rev [Internet]. 2012 May. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22316382>
5. Laksono BM, de Vries RD, McQuaid S, Duprex WP, de Swart RL. Measles Virus Host Invasion and Pathogenesis. Viruses [Internet] 2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27483301>
6. Patríc R. Murray, Ken S. Rosenthal, Michael A. Pfaüer M. Microbiología médica. 7ª Ed. Elsevier. 2014.
7. Leonardo Fainboim JG. Introducción a la inmunología humana. 6ª Ed. Médica panamericana. 2011.
8. Viruses | An Open Access Journal from MDPI [Internet]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/journal/viruses>
9. Wolfson LJ et al. Documento de posición de la OMS acerca de las vacunas antisarampionosas. [Internet]. Disponible en: <http://files.dcp2.org/pdf/expressbooks/vaccine.pdf>
10. Weekly epidemiological record. [Internet]. 2017. Disponible en: <http://www.who.int/wer>
11. Manual de la OMS para los procedimientos diagnósticos de laboratorio para infecciones por los virus del sarampión y de la rubéola. 2006.
12. Sarampión [Internet]. WHO. 2019. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/measles>
13. Seward JF, Orenstein WA. A rare event: a measles outbreak in a population with high 2-dose measles vaccine coverage. 2012 Aug. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22543021>
14. Asamblea Mundial de la Salud. Erradicación mundial del sarampión: informe de la Secretaría. No.

- A63/18. Organización Mundial de la Salud. 2010.
15. Generalidades de las vacunas | Comité Asesor de Vacunas de la AEP [Internet]. 2020. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-1>
 16. Amela C. Epidemiología de las enfermedades incluidas en un programa de vacunación. Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. 2006.
 17. Prats G. Microbiología y parasitología médicas. Médica Panamericana. 2012.
 18. Inmunología y vacunas | Comité Asesor de Vacunas de la AEP [Internet]. 2019.
 19. Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Guía de vacunación en atención primaria: dudas, mitos y errores. [Internet]. Disponible en: <https://www.aepap.org/grupos/grupo-de-patologia>
 20. Richardson LC, Moss WJ. Measles and rubella microarray array patches to increase vaccination coverage and achieve measles and rubella elimination in Africa. Pan Afr Med J [Internet]. 2020. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32373254>
 21. Reacciones adversas a las vacunas | Comité Asesor de Vacunas de la AEP [Internet]. 2020. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/reacciones-adversas-de-las-vacunas>
 22. Dudgeon JA. Vacunas antisarampionosas. 1972.
 23. Baker JP. The first measles vaccine. Pediatrics [Internet]. 2011. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21873696>
 24. María Teresa Carballo López, Milady García Torres y Dr. Miguel Ángel Galindo Sardiña. El sarampión: una realidad y un desafío. Rev Cuba Hig Epidemiol [Internet]. 1998. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30031998000300001
 25. Toltzis P. 50 Years Ago in The Journal of Pediatrics: Atypical Exanthem after Exposure to Natural Measles: Eleven Cases in Children Previously Inoculated with Killed Vaccine. J Pediatr [Internet]. 2018. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29389454>
 26. 37. Sarampión | Comité Asesor de Vacunas de la AEP [Internet]. 2020. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-37>
 27. Weekly Epidemiological Record, 6 December 2019, vol. 94, 49 (pp. 581–600). WHO [Internet]. 2019. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2019/wer9449/en/>
 28. WHO | The Weekly Epidemiological Record (WER) [Internet]. Disponible en <https://www.who.int/wer/en/>
 29. Más de 140 000 personas mueren de sarampión debido a la oleada de casos en todo el mundo [Internet]. OMS. 2019. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/05-12-2019>
 30. William J. Moss and Diane E. Griffin. Global measles elimination. 2006. Disponible en: www.nature.com/reviews/micro
 31. La COVID-19 está afectando a la vacunación frente al sarampión y la polio a nivel global | Comité Asesor de Vacunas de la AEP [Internet]. 2020.
 32. Surveillance Atlas of Infectious Diseases [Internet]. ECDC. Disponible en: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=35>
 33. Measles Annual Epidemiological Report for 2018.
 34. Lancellata L, Di Camillo C, Vittucci AC, Boccuzzi E, Bozzola E, Villani A. Measles lessons in an anti-vaccination era: public health is a social duty, not a political option. Ital J Pediatr [Internet]. 2017 Nov. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29141656>
 35. Triple vírica y autismo: el final de un bulo [Internet]. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. 2010. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/triple-virica-y-autismo>
 36. Measles in Europe: record number of both sick and immunized. WHO. 2019 Feb 7.
 37. Situación del sarampión en España en 2018 [Internet]. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. 2019. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/sarampion-espana-2018>
 38. Coberturas vacunales en España - 2017 (primera parte) | Comité Asesor de Vacunas de la AEP [Internet]. 2018. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/cobertura-espana-2017>