

## Estado actual del sarampión Comportamiento en Latinoamérica

Ismael Francisco Herrera-Benavente,\* Abiel Homero Mascareñas-de los Santos,\*\*  
Enrique Rodríguez-Barragán E,\*\*\* Andreu Comas-García,\* Uciel René Ochoa-Pérez\*

\* Departamento de Microbiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México.

\*\* Infectología Pediátrica del Hospital Universitario José Eleuterio González de la Universidad Autónoma de Nuevo León, México.

\*\*\* Director Médico del Hospital Ángeles, Ciudad Juárez, Chihuahua.

### RESUMEN

El sarampión es una enfermedad exantemática, febril, muy contagiosa que es ocasionada por un virus ARN del género *Morbillivirus*. Ha sido y es actualmente responsable de un gran número de muertes en el mundo, principalmente en niños menores de cinco años de aquellos países que no aplican la vacuna contra el sarampión. La mejor manera de prevenir el sarampión es mediante la vacunación. Es posible su erradicación mundial.

**Palabras clave:** Sarampión, virus ARN, vacunación, inmunidad.

### Current measles status Behavior in Latin America

### ABSTRACT

*Measles is a disease, exanthematic, febrile, very contagious that is caused by a RNA virus of the genus Morbillivirus. It has been and is currently responsible for a large number of deaths in the world, mainly in children under five years of age in those countries that do not apply the vaccine against the measles. The best way to prevent measles is through vaccination. Global eradication is possible.*

**Key words:** Measles, RNA virus, vaccination, immunity.

### INTRODUCCIÓN

El sarampión es una enfermedad aguda, altamente contagiosa, ocasionada por un virus ARN del género *Morbillivirus*. Ha sido causa de una elevada morbilidad y mortalidad a nivel mundial. En las tres últimas décadas, la incidencia y el número de muertes han disminuido gracias al uso de las vacunas atenuadas, lo mismo que la neumonía, la ceguera y las afecciones neurológicas crónicas asociadas.<sup>1</sup> En los últimos años, se estimó que la vacunación previno 20.3 millones de muertes,<sup>2</sup> factor clave que ayudó a cumplir la meta de reducir la mortalidad infantil del 40. Objetivo del Desarrollo del Milenio.<sup>3</sup> El éxito de la vacunación ha traído un efecto paradójico en la población al disminuir la importancia de la enfer-

medad y su valor, agravado por las consecuencias de los grupos o personalidades antivacunas. En la actualidad se presentan más de 100,000 muertes anuales en el mundo. La enfermedad no presenta estados infecciosos latentes o persistentes y ningún reservorio animal mantiene la transmisión del virus, características que hacen posible la erradicación.<sup>4,5</sup>

### EL VIRUS

El virus sarampión pertenece al orden *Mononegavirales*, familia *Paramyxoviridae*, subfamilia *Paramyxovirinae*, género *Morbillivirus*, especie *Morbillivirus* sarampión y sólo cuenta con un único serotipo.<sup>6</sup> Es un virus que cuenta con envoltura (bicapa lipídica obtenida de la célula blanco), estructuralmente es pleomórfico y su diámetro va desde los 125 hasta los 250 nm. El genoma está compuesto por una molécula ARN en sentido negativo, no segmentado, con una longitud de 15,894 nucleótidos. Dicho genoma está dividido en seis marcos abiertos de lectura que además cuentan con una amplia región intergénica

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en  
<http://www.medicgraphic.com/rlip>

de función desconocida entre los genes M y F. El genoma codifica seis proteínas estructurales: nucleoproteína (N), fosfoproteína (P), matriz (M), fusión (F), hemaglutinina (H) y proteína grande (L) y dos proteínas no estructurales V y C que son codificadas dentro del gen de la fosfoproteína. El genoma está cubierto por las proteínas de la nucleocápside (N, P y L), las cuales tienen simetría helicoidal conformada por el ARN. Entre la nucleocápside y la membrana lipídica hay un segundo componente estructural constituido por la proteína M que envuelve internamente a la nucleoproteína (*Figura 1*).

Los genes H y F codifican dos proteínas, la H y F. Estas dos glicoproteínas están ancladas a la proteína de matriz (M) y atraviesan la envoltura viral. La glicoproteína de superficie H se une a múltiples receptores celulares expresados en linfocitos, monocitos, macrófagos, células dendríticas y epiteliales,<sup>7,8</sup> que determinan el tropismo del virus. Los anticuerpos neutralizantes de tipo IgG contra esta proteína son los que ofrecen la inmunidad de por vida después de padecer la enfermedad, ya que bloquean la unión a receptores de células hospedadoras.<sup>9</sup> La glicoproteína de superficie F es la responsable de la fusión de la envoltura viral con la membrana celular del huésped, lo que permite la entrada de la nucleocápside al citoplasma celular.<sup>10</sup> El gen P codifica la proteína P y dos proteínas no estructurales, la proteína C y la proteína V, que funcionan coordinadamente en la replicación viral, regulación y represión, respectivamente.

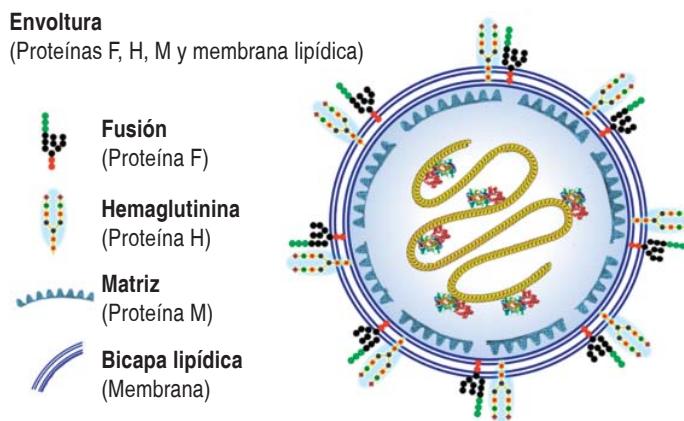
Desde el punto genético, el virus puede ser caracterizado mediante la secuenciación de un segmento de 450 pares de bases localizados en la región variable del gen N. La caracterización genética del virus de tipo salvaje es importante para documentar

las vías de transmisión, distinguir las cepas endémicas de las importadas en las investigaciones de brotes, vigilancia mundial de las cepas circulantes de tipo salvaje y verificar su eliminación mediante la demostración de la ausencia de cepas víricas endémicas.<sup>11</sup> La genotipificación también puede diferenciar entre los virus vacunales y de tipo salvaje, que es importante para evaluar los eventos adversos asociados a la vacuna.<sup>12</sup>

Los virus de tipo salvaje se han dividido en cladas que contienen genotipos basados en las diferencias que presentan los genes hemaglutinina (H) y nucleoproteína (N). Hasta el momento la Organización Mundial para la Salud (OMS) ha reconocido ocho cladas (A, B, C, D, E, F, G y H), las cuales a su vez, se han subdividido en 24 genotipos (A, B1, B2, B3, C1, C2, D1, D2, D3, D4, D5, D6, D7, D8, D9, D10, D11, E, F, G1, G2, G3, H1, H2).<sup>13</sup> De acuerdo a los *Centers Diseases of Control and Prevention* (CDC) de los Estados Unidos de América, dentro de un genotipo puede haber múltiples linajes genéticos distintos.<sup>14</sup> Los 450 nucleótidos que codifican los 150 aminoácidos carboxilo-terminales de la nucleoproteína tienen hasta un 12% de variación de nucleótidos entre genotipos. En la actualidad, los genotipos B1, D1, E, F y G1 ya se han extinguido y los genotipos circulantes desde 1990 son los A (incluyendo a los de las cepas vacunales que pertenecen a este genotipo), B2, B3, C1, C2, D2, D3, D4, D5, D6, D8, D9, D10, D11, G2, G3, H1, H2. Sólo 13 de los 24 genotipos conocidos se detectaron entre 2005 y 2014, y sólo ocho desde 2009, lo que sugiere que muchos genotipos ya no circulan.<sup>15</sup> Durante el 2014, se identificaron seis genotipos a nivel global, B3, D4, D8, D9, G3, H1.<sup>14</sup>

### Envoltura

(Proteínas F, H, M y membrana lipídica)



Orden genético para la transcripción

N	P/C	M	F	H	L
---	-----	---	---	---	---

### Nucleocápside

(ARN y proteínas, N, P y L)

- ARN (Ácido nucleico)
- Nucleoproteína (Proteína N)
- Fosfoproteína (Proteína P)
- Proteína grande (Proteína L)

Figura 1.

Virus del sarampión.

A pesar de su diversidad genotípica y el hecho de que los virus ARN mutan constantemente, éste es un virus antigenicamente monotípico.<sup>16</sup> Las vacunas atenuadas derivadas del único genotipo del virus aislado en la década de 1950<sup>17</sup> (cepas Schwarz, Edmonston-Zagreb, Enders y Moraten) continúan siendo protectoras en todo el mundo, ya que los epítopos neutralizantes de la proteína hemaglutinina que confieren protección están altamente conservados.<sup>18</sup>

## INCIDENCIA Y MORTALIDAD

Debido a que la mayoría de los casos y de muertes se producen en países con sistemas deficientes de registro de enfermedades, se desconocen con exactitud las tasas de incidencia y mortalidad a nivel global. Los datos que se manejan en la actualidad se basan en la red mundial de laboratorio de sarampión y rubéola de la OMS.<sup>19</sup>

El número de casos notificados disminuyó en todo el mundo entre 2000 y 2015 en un 70%, (853,479 a 254,928 casos).<sup>2</sup> A nivel mundial, la gran mayoría de los casos informados en 2015 fueron de África (40%), Pacífico Occidental (27%), Sudeste Asiático (12%) y la Región Europea (11%). Entre 2000 y 2015, las muertes estimadas disminuyeron en un 79% (651,600 a 134,200).<sup>2</sup> Las regiones con mayor mortalidad fueron la región de África y la región del sudeste Asiático.

En la *figura 2* podemos observar la evolución de la incidencia en América Latina desde 1980 hasta el 21 de septiembre del 2018.<sup>20</sup> Es importante hacer hincapié en el hecho de que, a partir del año 2011, se ha observado un incremento en el número de casos. En la *figura 3* se puede observar los países con mayor número de casos en los últimos ocho años, ocupando los primeros lugares: Canadá, Estados Unidos de

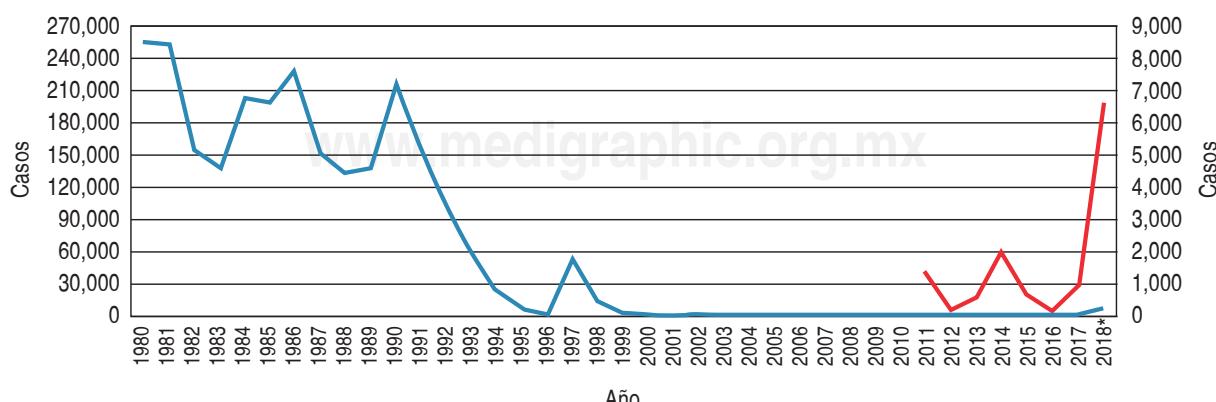
Norteamérica, Brasil y la República Bolivariana de Venezuela.

De enero hasta el 21 de septiembre de 2018, se han notificado 6,629 casos confirmados, incluidas 72 defunciones, en 11 países de la región de las américa: Antigua y Barbuda (un caso), Argentina (11 casos), Brasil (1,735 casos, incluidas 10 defunciones), Canadá (22 casos), Colombia (85 casos), Ecuador (19 casos), Estados Unidos de América (124 casos), Guatemala (un caso), México (cinco casos), Perú (21 casos) y la República Bolivariana de Venezuela (4,605 casos, incluidas 62 defunciones).<sup>21</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

El virus se transmite por vía respiratoria<sup>22,23</sup> y con las mayores tasas de contagio (hasta 18 casos secundarios de un individuo enfermo en poblaciones susceptibles).<sup>24,25</sup> Este virus se propaga rápidamente en poblaciones susceptibles y requiere altos niveles de inmunidad poblacional (89-94%) para interrumpir la transmisión. En aquellas regiones donde la transmisión del virus es endémico, se caracteriza por epidemias estacionales anuales superpuestas a ciclos epidémicos más largos de dos a cinco años, como resultado de la acumulación de personas susceptibles en sucesivas cohortes de nacimientos y el posterior descenso en el número de individuos susceptibles después de un brote.<sup>26</sup> Los brotes anuales suelen ocurrir a finales del invierno y principios de primavera en climas templados<sup>26</sup> y en regiones tropicales los patrones estacionales son mucho más variables.<sup>27</sup>

Los recién nacidos y lactantes son protegidos por los anticuerpos maternos adquiridos pasivamente en los primeros meses de vida.<sup>28</sup> Los anticuerpos también pueden interferir con la respuesta de la



**Figura 2.** Incidencia del sarampión en América Latina: 1980-2018 (\*21 de septiembre).

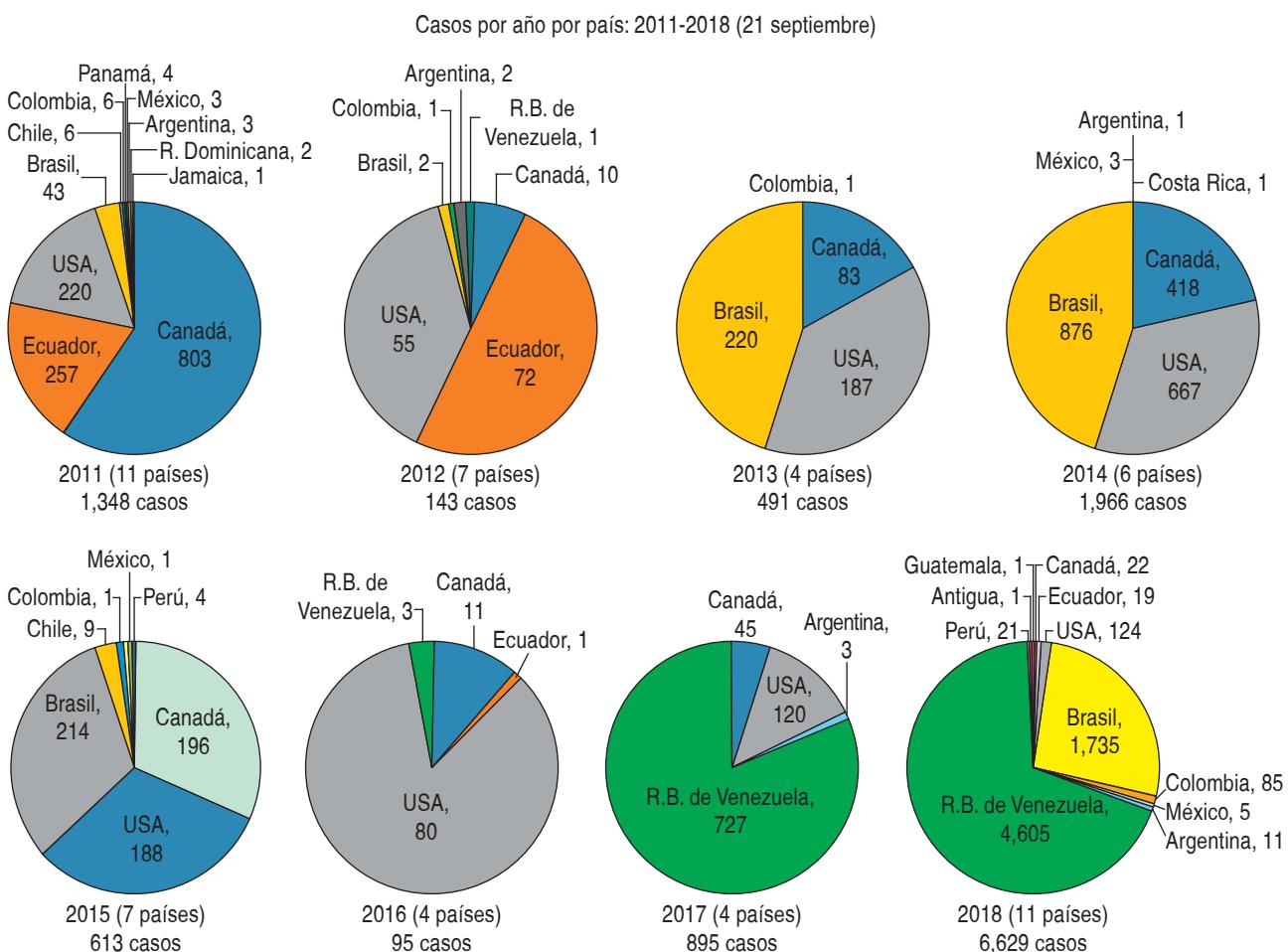


Figura 3. Casos de sarampión en América Latina.

vacuna al neutralizar el virus.<sup>28</sup> Las mujeres con inmunidad inducida por la vacuna se vuelven susceptibles a una edad más temprana que las mujeres con antecedentes de infección por el virus de tipo salvaje, ya que los niveles de anticuerpos son generalmente más altos.<sup>29,30</sup>

La edad promedio del pico de incidencia varía en función de la tasa de disminución de los anticuerpos maternos protectores, a la edad a la que los niños adquieren inmunidad protectora contra la vacunación y a la tasa de contacto entre individuos susceptibles e infecciosos. En entornos urbanos densamente poblados con baja cobertura vacunal, la enfermedad se presenta en lactantes y en niños pequeños. Al aumentar la cobertura de vacunación y, por consiguiente, los niveles de inmunidad en la población, la distribución de la enfermedad se presenta más en la adolescencia y edad adulta. El aumento de la cobertura de vacunación y de los niveles de inmu-

nidad en la población, la distribución por edad se traslada más hacia la adolescencia y edad adulta.<sup>31</sup> Además de la cambiante distribución por edad de los casos, los brotes se han reconocido cada vez más en poblaciones con deficiencias inmunológicas a pesar de la alta cobertura vacunal, incluidos los casos en individuos que recibieron dos dosis de vacuna.<sup>32,33</sup>

## INMUNIDAD

La respuesta inmune al virus es crucial para la eliminación viral y el establecimiento de inmunidad protectora. La inmunidad innata ocurre durante la fase prodrómica de la enfermedad. Las proteínas virales V y C suprimen la producción de interferón del huésped, facilitando la replicación del virus.<sup>34</sup> La inmunidad adaptativa consiste en respuestas celular y humorales, que son esenciales para la recuperación y el establecimiento de una inmunidad protectora a largo plazo, respectivamente.

La inmunidad humoral inicial es por anticuerpos IgM que surgen en el momento de la erupción y persisten durante seis a ocho semanas. Los anticuerpos de tipo IgM aparecen después de la aparición del exantema y son detectados comúnmente mediante la técnica de inmunoensayo enzimático.<sup>35</sup> Posteriormente, se producen los anticuerpos IgG en contra de la nucleoproteína. La eficacia de los anticuerpos para prevenir la enfermedad se demuestra por la protección conferida por los anticuerpos maternos pasivamente adquiridos y la administración inmunoglobulina postexposición.<sup>36</sup> La respuesta inmune celular es importante para la eliminación viral, como lo demuestra el hecho que los niños con agammaglobulinemia se recuperan, pero los niños con deficiencias de células T desarrollan una enfermedad grave o mortal.<sup>37</sup> El sarampión fue la primera infección inmunosupresora descrita.<sup>38</sup> Las deficiencias inmunes innata y adaptativa pueden hacer que las personas sean más susceptibles a infecciones bacterianas y virales secundarias.<sup>39</sup> Se cree que la supresión inmune y el aumento asociado del riesgo de infecciones secundarias duran varias semanas o meses después de haber padecido la enfermedad.<sup>40,41</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo de incubación es de 10 días desde el momento de la infección hasta el inicio de la fiebre o de 14 días hasta la aparición del exantema,<sup>42</sup> promedio de 12.5 días (11.8 a 13.2 días),<sup>43</sup> aunque podría ser más prolongado.<sup>44</sup> La fase de contagio inicia a los tres o cuatro días antes de la aparición del exantema y persiste cuatro días después, coincidiendo con los picos de viremia y cuando la tos y la coriza son más intensas, lo que facilita la transmisión. El ARN del virus puede detectarse durante varios meses en sangre, orina y muestras nasofaríngeas después del inicio de la erupción.<sup>45</sup>

El exantema es de tipo maculopapular eritematoso. La enfermedad comienza con fiebre, tos, coriza y conjuntivitis. Las manchas de Koplik aparecen en la mucosa bucal como pequeñas pápulas blancas y brindan la oportunidad de diagnosticar clínicamente uno o dos días antes de la erupción y es considerado como un signo patognomónico de la enfermedad. La erupción aparece tres a cuatro días después del inicio de la fiebre; se presenta en un inicio en cara y en la parte posterior de las orejas, para extenderse al tronco y extremidades. La fiebre y los síntomas catarrales generalmente alcanzan el pico con la erupción, que persiste durante tres a cuatro días (Figura 4). La erupción puede ser mínima en niños con sarampión

modificado por la vacuna y pueden no tener tos, coriza o conjuntivitis.<sup>46</sup> Los niños desnutridos pueden desarrollar una erupción con pigmentación profunda que se descama durante la recuperación.<sup>47</sup> Como la erupción representa una infiltración linfocítica perivasicular, los niños con inmunidad celular alterada, como aquellos infectados con VIH, podrían no desarrollar el exantema característico o podría retrasarse.<sup>48</sup> La recuperación generalmente ocurre dentro de una semana posterior al inicio de la erupción en personas que no cursaron con complicaciones propias de la enfermedad. La definición de caso que consiste en una erupción maculopapular generalizada, fiebre ( $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ ), tos, coriza o conjuntivitis, tiene una alta sensibilidad (75-90%), pero un valor predictivo positivo bajo cuando la incidencia es baja, destacando la necesidad de confirmación serológica.<sup>49</sup>

Las complicaciones pueden afectar la mayoría de los sistemas de órganos y son más comunes en lactantes, adultos mayores de 20 años, mujeres embarazadas y personas inmunodeprimidas o desnutridas, especialmente niños con deficiencia de vitamina A.<sup>50</sup> El tracto respiratorio es un sitio frecuente de complicaciones. La neumonía representa la mayoría de la morbilidad y mortalidad asociadas<sup>51</sup> y es causada por patógenos virales y/o bacterianos secundarios, pero puede deberse al virus como consecuencia de la neumonía de células gigantes de Hecht.<sup>52</sup> Otras complicaciones del tracto respiratorio incluyen laringotraqueobronquitis (crup) y otitis media. La diarrea se debe a infecciones secundarias

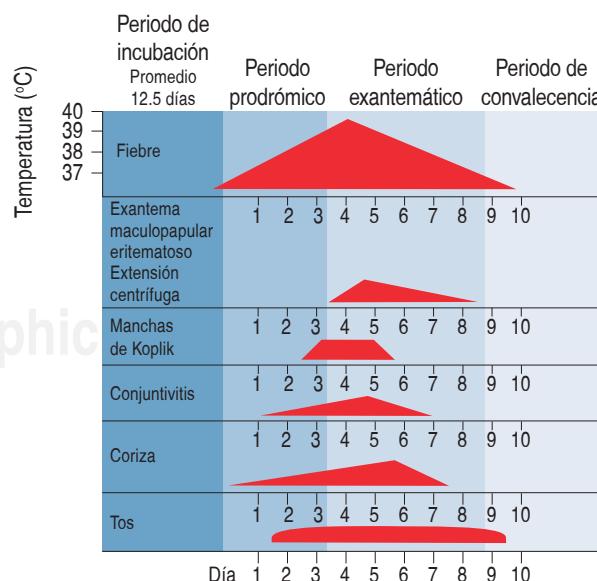


Figura 4. Curso clínico de la enfermedad.

por bacterias o protozoos. La queratoconjuntivitis fue una causa frecuente de ceguera antes del uso generalizado de la vacuna y suplementos de vitamina A.<sup>53</sup> El sarampión en el embarazo se asocia con un mayor riesgo de bajo peso al nacer, aborto espontáneo, muerte fetal intrauterina y muerte materna.<sup>54</sup>

Aunque de manera infrecuente, la infección puede causar complicaciones neurológicas, éstas son:

1. Encefalitis diseminada aguda (enfermedad autoinmune desmielinizante desencadenada por el virus), que se produce en días o semanas y ocurre en aproximadamente uno de cada 1,000 casos.<sup>55</sup>
2. Encefalitis por cuerpos de inclusión (infección progresiva del virus que produce deterioro neurológico y muerte en individuos con inmunidad celular deteriorada), que se presenta a los siguientes meses de la fase aguda de la enfermedad.<sup>55,56</sup>
3. Panencefalitis esclerosante subaguda complicación tardía del que ocurre en aproximadamente 1:10,000 a 1:100,000 casos cinco a 10 años después de la enfermedad aguda, causada por la respuesta del huésped a la producción de virus mutados con ensamblaje defectuoso.<sup>55,57</sup> La vacunación reduce la incidencia de panencefalitis esclerosante subaguda.<sup>58</sup>

Finalmente, el índice de letalidad oscila en menos de uno en 1,000 casos.<sup>59</sup> Esta variación está determinada por la edad promedio de la infección, el estado nutricional e inmunológico de la población, la cobertura de la vacuna y el acceso a la atención médica.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sarampión es fundamentalmente clínico. Se tiene que pensar en toda persona que presente fiebre y un exantema generalizado, particularmente en brotes o en pacientes con antecedentes de viajes a áreas endémicas. El diagnóstico diferencial se hace con otras infecciones virales agudas, entre las que se incluyen rubéola, virus del herpesvirus humano tipo 6, dengue y parvovirus B19. El historial médico y el examen físico deben enfocarse a las características clínicas y las posibles complicaciones, como neumonía, otitis media, queratoconjuntivitis y diarrea. El personal de atención médica debe tomar las medidas adecuadas, incluido el rápido aislamiento de casos infecciosos, para prevenir la transmisión dentro de los entornos de atención de la salud.<sup>60</sup> El diagnóstico clínico es difícil en aquellos casos en que el médico no está

familiarizado con la enfermedad, niños inmunocomprometidos y desnutridos en quienes la erupción puede estar ausente o alterada, y en individuos con anticuerpos preexistentes de inmunidad materna, inmunoglobulina o vacunación previa que pueden tener un periodo de incubación más largo, enfermedad prodromática más leve y una erupción cutánea menos aparente que los casos típicos.

El método de laboratorio más común para confirmar la infección es la detección de anticuerpos séricos IgM específicos,<sup>35</sup> casi todas las personas enfermas tendrán anticuerpos IgM específicos detectables después de cuatro días.<sup>61</sup> Los anticuerpos IgM específicos alcanzan su máximo dentro de una a tres semanas después de la aparición de la erupción y disminuyen a niveles indetectables posterior a las cuatro a ocho semanas. La infección aguda también puede confirmarse serológicamente midiendo los niveles de anticuerpos IgG específicos en sueros pareados con dos semanas de diferencia entre uno y el otro; si éstos aumentaron cuatro veces el valor inicial, entonces la prueba se toma como positiva y el paciente es diagnosticado con sarampión. La presencia de anticuerpos IgG en una sola muestra de suero únicamente es evidencia de una infección o inmunización previa. Los inmunoensayos enzimáticos son los que se utilizan con mayor frecuencia y detectan la presencia de anticuerpos. La prueba de oro con la sensibilidad más alta es el ensayo de neutralización por reducción de placa.<sup>62</sup> La infección se puede confirmar mediante la detección de ARN viral mediante RT-PCR utilizando muestras faríngeas, nasales, nasofaríngeas y de orina antes de que se detecten anticuerpos IgM específicos.

## TRATAMIENTO

El tratamiento consiste en terapia de apoyo, tratamiento de las infecciones bacterianas secundarias y el suministro de vitamina A. La OMS recomienda la administración de una dosis diaria de 200,000 UI de vitamina A en dos días consecutivos para todos los niños mayores de un año de edad. En niños más pequeños se recomiendan dosis más bajas, específicamente 100,000 UI por día para niños de seis a 12 meses y 50,000 UI por día para niños menores de seis meses.<sup>63</sup> Para niños con evidencia clínica de deficiencia de vitamina A, se recomienda una tercera dosis dos a cuatro semanas después.<sup>64</sup> Dos dosis de vitamina A, pero no una dosis única, se han asociado con una reducción en el riesgo de mortalidad en niños menores de dos años y una reducción en el

riesgo de mortalidad específica de neumonía.<sup>64</sup> No hay terapia antiviral específica, aunque la ribavirina, el interferón alfa y otros medicamentos antivirales se han usado para tratar casos graves.<sup>65</sup> La evidencia que respalda el uso de antibióticos profilácticos en niños es limitada y no se recomienda su uso,<sup>66</sup> pero los antibióticos están indicados para personas que tienen evidencia clínica de infección bacteriana, incluyendo neumonía y otitis media.

## PREVENCIÓN

El sarampión se previene mediante la vacunación. Las vacunas actualmente autorizadas son vacunas virales atenuadas que se replican dentro del huésped y que inducen inmunidad protectora.<sup>63</sup> Las vacunas se administran en combinación con las de rubéola, paperas o varicela.

La OMS recomienda la primera dosis de la vacuna a los nueve meses de edad en entornos endémicos, pero a partir de los seis meses de edad en algunas circunstancias, incluso durante brotes, para poblaciones desplazadas y refugiados, para niños infectados y expuestos al VIH y niños con alto riesgo de contraer sarampión, pero que permiten flexibilidad según la epidemiología local.<sup>63</sup> Las proporciones de niños que desarrollan niveles protectores de anticuerpos después de la vacunación son de aproximadamente 85% a los nueve meses de edad y 95% a los 12 meses de edad.<sup>67</sup> Cuando la vacuna se administra a niños menores de nueve meses de edad, una menor proporción desarrolla inmunidad protectora debido al efecto inhibidor de los anticuerpos maternos y la inmadurez del sistema inmunológico.<sup>68</sup> Administrar la primera dosis de la vacuna a los 12-15 meses da como resultado una mayor proporción de niños protegidos, pero sólo puede realizarse en entornos donde el riesgo es bajo.

## REFERENCIAS

- Shanks GD, Waller M, Briem H, Gottfredsson M. Age-specific measles mortality during the late 19th-early 20th centuries. *Epidemiol Infect*. 2015; 143: 3434-3441.
- Patel MK, Gacic-Dobo M, Strelbel PM, Dabbagh A, Mulders MN, Okwo-Bele JM et al. Progress toward regional measles elimination-worldwide, 2000-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016; 65 (44): 1228-1233.
- Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet*. 2015; 385 (9966): 430-440.
- Meeting of the International Task Force for Disease Eradication, November 2015. *Weekly Epidemiol Rec*. 2016; 91: 61-71.
- Moss WJ, Strelbel P. Biological feasibility of measles eradication. *J Infect Dis*. 2011; 204: S47-53.
- Adams MJ, Lefkowitz EJ, King AMQ, Harrach B, Harrison RL, Knowles NJ et al. Changes to taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2017). *Arch Virol*. 2017; 162 (8): 2505-2538.
- Tatsuo H, Ono N, Tanaka K, Yanagi Y. SLAM (CDw150) is a cellular receptor for measles virus. *Nature*. 2000; 406: 893-897.
- Mühlebach MD, Mateo M, Sinn PL, Prüfer S, Uhlig KM, Leonard VH et al. Adherens junction protein nectin-4 is the epithelial receptor for measles virus. *Nature*. 2011; 480 (7378): 530-533.
- Tahara M, Ohno S, Sakai K, Ito Y, Fukuhara H, Komase K et al. The receptor-binding site of the measles virus hemagglutinin protein itself constitutes a conserved neutralizing epitope. *J Virol*. 2013; 87 (6): 3583-3586.
- Plattet P, Alves L, Herren M, Aguilar HC. Measles virus fusion protein: structure, function and inhibition. *Viruses*. 2016; 8: 112.
- Mulders MN, Truong AT, Muller CP. Monitoring of measles elimination using molecular epidemiology. *Vaccine*. 2001; 19: 2245-2249.
- Moss WJ, Scott S, Ndhlovu Z, Monze M, Cutts FT, Quinn TC et al. Suppression of human immunodeficiency virus type 1 viral load during acute measles. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28 (1): 63-65.
- WHO. Measles virus nomenclature update: 2012. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012; 87: 73-81.
- <https://www.cdc.gov/measles/lab-tools/genetic-analysis.html>. [Consulted 12 October of 2018].
- Perry RT, Murray JS, Gacic-Dobo M, Dabbagh A, Mulders MN, Strelbel PM et al. Progress toward regional measles elimination-worldwide, 2000-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015; 64 (44): 1246-1251.
- Beaty SM, Lee B. Constraints on the genetic and antigenic variability of measles virus. *Viruses*. 2016; 8: 109.
- Enders JF, Peebles TC. Propagation in tissue cultures of cytopathogenic agents from patients with measles. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1954; 86: 277-286.
- Fulton BO, Sachs D, Beaty SM, Won ST, Lee B, Palese P et al. Mutational analysis of measles virus suggests constraints on antigenic variation of the glycoproteins. *Cell Reports*. 2015; 11 (9): 1331-1338.
- Mulders MN, Rota PA, Icenogle JP, Brown KE, Takeda M, Rey GJ et al. Global Measles and Rubella Laboratory Network Support for Elimination Goals, 2010-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016; 65 (17): 438-442.
- [http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/vpd/surveillance\\_type/active/measles\\_monthlydata/en/](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/active/measles_monthlydata/en/). [Consulted 12 October of 2018].
- Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica: Sarampión. 21 de septiembre de 2018, Washington, D.C.: OPS/OMS; 2018.
- Remington PL, Hall WN, Davis IH, Herald A, Gunn RA. Airborne transmission of measles in a physician's office. *JAMA*. 1985; 253: 1574-1577.
- Hope K, Boyd R, Conaty S, Maywood P. Measles transmission in health care waiting rooms: implications for public health response. *Western Pac Surveill Response J*. 2012; 3 (3): 33-38.
- Dietz K. The estimation of the basic reproduction number for infectious diseases. *Stat Method Med Res*. 1993; 2: 23-41.

25. Anderson RMR. *Infectious diseases of humans*. Oxford: Oxford University Press, 1991.

26. Fine PE, Clarkson JA. Measles in England and Wales-I: an analysis of factors underlying seasonal patterns. *Int J Epidemiol*. 1982; 11: 5-14.

27. Ferrari MJ, Grais RF, Bharti N, Conlan AJ, Bjørnstad ON, Wolfson LJ et al. The dynamics of measles in sub-Saharan Africa. *Nature*. 2008; 451 (7179): 679-684.

28. Albrecht P, Ennis FA, Saltzman EJ, Krugman S. Persistence of maternal antibody in infants beyond 12 months: mechanism of measles vaccine failure. *J Pediatr*. 1977; 91: 715-718.

29. Leuridan E, Hens N, Hutse V, Ieven M, Aerts M, Van Damme P. Early waning of maternal measles antibodies in era of measles elimination: longitudinal study. *BMJ*. 2010; 340: 1626.

30. Waaijenborg S, Hahné SJ, Mollema L, Smits GP, Berbers GA, van der Klis FR et al. Waning of maternal antibodies against measles, mumps, rubella, and varicella in communities with contrasting vaccination coverage. *J Infect Dis*. 2013; 208 (1): 10-16.

31. Durrheim DN, Crowcroft NS, Strebel PM. Measles-the epidemiology of elimination. *Vaccine*. 2014; 32: 6880-6883.

32. Sugerman DE, Barskey AE, Delea MG, Ortega-Sánchez IR, Bi D, Ralston KJ et al. Measles outbreak in a highly vaccinated population, San Diego, 2008: role of the intentionally undervaccinated. *Pediatrics*. 2010; 125 (4): 747-755.

33. Phadke VK, Bednarczyk RA, Salmon DA, Omer SB. Association between vaccine refusal and vaccine-preventable diseases in the United States: A review of measles and pertussis. *JAMA*. 2016; 315: 1149-1158.

34. Nakatsu Y, Takeda M, Ohno S, Shirogane Y, Iwasaki M, Yanagi Y. Measles virus circumvents the host interferon response by different actions of the C and V proteins. *J Virol*. 2008; 82: 8296-8306.

35. Bellini WJ, Helfand RF. The challenges and strategies for laboratory diagnosis of measles in an international setting. *J Infect Dis*. 2003; 187: S283-290.

36. Young MK, Nimmo GR, Cripps AW, Jones MA. Post-exposure passive immunisation for preventing measles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 4: Cd010056.

37. Good RA, Zak SJ. Disturbances in gamma globulin synthesis as experiments of nature. *Pediatrics*. 1956; 18: 109-149.

38. von Pirquet C. Das Verhalten der kutanen Tuberkulinreaktion während der Masern. *Dtsch Med Wochenschr*. 1908; 34 (30): 1297-1300.

39. Griffin DE. Measles virus-induced suppression of immune responses. *Immunol Rev*. 2010; 236: 176-189.

40. Tamashiro VG, Perez HH, Griffin DE. Prospective study of the magnitude and duration of changes in tuberculin reactivity during uncomplicated and complicated measles. *Pediatr Infect Dis J*. 1987; 6: 451-454.

41. Akramuzzaman SM, Cutts FT, Wheeler JG, Hossain MJ. Increased childhood morbidity after measles is short-term in urban Bangladesh. *Am J Epidemiol*. 2000; 151: 723-735.

42. Sartwell PE. The incubation period and the dynamics of infectious disease. *Am J Epidemiol*. 1966; 83: 204-206.

43. Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, Perl TM, Nelson KE, Cummings DA. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2009; 9: 291-300.

44. Fitzgerald TL, Durrheim DN, Merritt TD, Birch C, Tran T. Measles with a possible 23 day incubation period. *Commun Dis Intel Quart Report*. 2012; 36: E277-80.

45. Riddell MA, Moss WJ, Hauer D, Monze M, Griffin DE. Slow clearance of measles virus RNA after acute infection. *J Clin Virol*. 2007; 39: 312-317.

46. Choe YJ, Hu JK, Song KM, Cho H, Yoon HS, Kim ST et al. Evaluation of an expanded case definition for vaccine-modified measles in a school outbreak in South Korea in 2010. *Jpn J Infect Dis*. 2012; 65 (5): 371-375.

47. Morley D. Severe measles in the tropics. I. *BMJ*. 1969; 1: 297-300.

48. Moss WJ, Cutts F, Griffin DE. Implications of the human immunodeficiency virus epidemic for control and eradication of measles. *Clin Infect Dis*. 1999; 29: 106-112.

49. Hutchins SS, Papania MJ, Amler R, Maes EF, Grabowsky M, Bromberg K et al. Evaluation of the measles clinical case definition. *J Infect Dis*. 2004; 189 (Suppl. 1): S153-59.

50. Stevens GA, Bennett JE, Hennocq Q, Lu Y, De-Regil LM, Rogers L et al. Trends and mortality effects of vitamin A deficiency in children in 138 low-income and middle-income countries between 1991 and 2013: a pooled analysis of population-based surveys. *Lancet Glob Health*. 2015; 3 (9): e528-536.

51. Perry RT, Halsey NA. The clinical significance of measles: a review. *J Infect Dis*. 2004; 189: S4-16.

52. Enders JF, Mc CK, Mitus A, Cheatham WJ. Isolation of measles virus at autopsy in cases of giant-cell pneumonia without rash. *N Engl J Med*. 1959; 261: 875-881.

53. Foster A, Sommer A. Childhood blindness from corneal ulceration in Africa: causes, prevention, and treatment. *Bull World Health Organ*. 1986; 64: 619-623.

54. Ogbuanu IU, Zeko S, Chu SY, Muroua C, Gerber S, De Wee R et al. Maternal, fetal, and neonatal outcomes associated with measles during pregnancy: Namibia, 2009-2010. *Clin Infect Dis*. 2014; 58 (8): 1086-1092.

55. Griffin DE. Measles virus and the nervous system. *Handb Clin Neurol* 2014; 123: 577-590.

56. Hardie DR, Albertyn C, Heckmann JM, Smuts HE. Molecular characterisation of virus in the brains of patients with measles inclusion body encephalitis (MIBE). *Virol J*. 2013; 10: 283.

57. Wendorf KA, Winter K, Zipprich J, Schechter R, Hacker JK, Preas C et al. Subacute sclerosing panencephalitis: the devastating measles complication is more common than we think. *Clin Infect Dis*. 2017; 65 (2): 226-232. doi: 10.1093/cid/cix302.

58. Campbell H, Andrews N, Brown KE, Miller E. Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. *Int J Epidemiol*. 2007; 36: 1334-1348.

59. Wolfson LJ, Grais RF, Luquero FJ, Birmingham ME, Strebel PM. Estimates of measles case fatality ratios: a comprehensive review of community-based studies. *Int J Epidemiol*. 2009; 38: 192-205.

60. Maltezou HC, Wicker S. Measles in health-care settings. *Am J Infect Cont*. 2013; 41: 661-663.

61. Helfand RF, Heath JL, Anderson LJ, Maes EF, Guris D, Bellini WJ. Diagnosis of measles with an IgM capture EIA: the optimal timing of specimen collection after rash onset. *J Infect Dis*. 1997; 175: 195-199.

62. Cohen BJ, Doblas D, Andrews N. Comparison of plaque reduction neutralisation test (PRNT) and measles virus-specific IgG ELISA for assessing immunogenicity of measles vaccination. *Vaccine*. 2008; 26: 6392-6397.

63. WHO. Measles vaccines: WHO position paper-April 2017. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017; 92: 205-227.

64. Huiming Y, Chaomin W, Meng M. Vitamin A for treating measles in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 4: Cd001479.

65. Barnard DL. Inhibitors of measles virus. *Antiv Chemother*. 2004; 15: 111-119.

66. Kabra SK, Lodha R. Antibiotics for preventing complications in children with measles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 8: Cd001477.

67. Moss WJ, Scott S. The immunological basis for immunization serie. Module 7: Measles-Update 2009. Geneva: World Health Organization, 2009.

68. Gans HA, Arvin AM, Galinu J, Logan L, DeHovitz R, Maldonado Y. Deficiency of the humoral immune response to measles vaccine in infants immunized at age 6 months. *JAMA*. 1998; 280: 527-532.

*Correspondencia:*

**Dr. Abiel Homero Mascarenas-de los Santos**  
E-mail: a\_mascarenas@hotmail.com