

## ARTÍCULOS ORIGINALES

Instituto "Finlay"

### EL SARAMPIÓN: UNA REALIDAD Y UN DESAFÍO

Lic. María Teresa Carballo López,<sup>1</sup> Lic. Milady García Torres<sup>2</sup> y Dr. Miguel Ángel Galindo Sardiña<sup>3</sup>

#### RESUMEN

Se presentan los antecedentes históricos del sarampión, los aspectos fundamentales del virus, se relacionan algunas características como: el agente causal y sus diversas complicaciones, las técnicas empleadas para el diagnóstico y el desarrollo de las vacunas antisarampionosas desde que surgieron hasta la actualidad. Además, se hace referencia a los aspectos epidemiológicos y la situación de dicha enfermedad en Cuba.

*Descriptores DeCS:* SARAMPION; VIRUS DEL SARAMPION/aislamiento y purificación; VACUNA ANTISARAMPION/historia

El sarampión es uno de los virus más contagiosos (90 %) que se conocen. Es responsable de más del 10 % del total de defunciones de menores de 5 años que se producen en el mundo anualmente, de las cuales la mitad corresponde a menores de 1 año. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que en 1994 más de 1 000 000 de niños fallecieron a causa del sarampión, una cifra superior al total de defunciones infantiles causadas por el conjunto de las enfermedades inmunoprevenibles incluidas en el Programa Ampliado de Inmunización (PAI).<sup>1</sup>

La mayor parte de las muertes por sarampión (cerca del 98 %) ocurren en los

países en desarrollo, siendo una de las enfermedades infantiles más mortíferas, pues ocasiona más muertes infantiles que cualquier otra enfermedad prevenible mediante la vacunación.<sup>1</sup>

El virus del sarampión puede ocasionar diversas complicaciones asociadas con neumonía, diarrea y desnutrición. También puede producir, especialmente en los países en desarrollo, discapacidades permanentes como lesiones cerebrales, ceguera y sordera.<sup>1</sup>

La OMS estima que cada año ocurren unos 40 000 000 de casos de sarampión en el mundo, declarándose sólo una pequeña proporción. La enfermedad encuentra con-

---

<sup>1</sup> Licenciada en Biología. Instituto "Finlay"

<sup>2</sup> Licenciada en Microbiología. Instituto "Finlay"

<sup>3</sup> Especialista de II Grado en Epidemiología. Especialista de I Grado en Administración de Salud. Jefe del Programa Nacional de Inmunización. Dirección Nacional de Higiene y Epidemiología.

diciones favorables de propagación en las ciudades, en particular en las zonas urbanas marginales donde el hacinamiento, la carencia de saneamiento y las bolsas de baja cobertura vacunal favorecen su difusión. Un ejemplo de ello son las importaciones detectadas en las Bahamas y en Trinidad y Tobago, que pusieron de relieve el peligro de éstas y la necesidad de ceñirse a la estrategia de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) para erradicar el sarampión, en especial el mantenimiento de un alto grado de cobertura de vacunación y de las campañas periódicas de seguimiento vacunal.<sup>2</sup>

## ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Los primeros escritos sobre el sarampión son atribuidos a *Abu Becker*, médico persa del siglo X también conocido como *Rhazes*, que se refirió al sarampión como un *hasbah* lo cual significa erupción en árabe y lo describe como una enfermedad más severa que la viruela, pensando que ambas enfermedades surgieron de un proceso patológico.<sup>3,4</sup>

El sarampión no tiene un reservorio animal, por lo que necesita de una población de 100 000 personas para mantener la presencia del virus. Poblaciones de este tamaño no existieron hasta el desarrollo del Antiguo Egipto y las ciudades suramericanas a finales del tercer milenio a.n.e. por lo que se plantea que enfermedades como el sarampión deben haber surgido en este tiempo; quizás, por la adaptación en humanos que estuvieron relacionados con los virus de los animales; por ejemplo, el virus de la peste bovina.<sup>3</sup>

El desarrollo del comercio entre poblaciones en el Centro de Europa, China, la India y el Medio Oriente proporcionó una vía para la transmisión del agente in-

feccioso, esto conllevó a epidemias masivas que fueron registradas en China y Roma durante los siglos II, III y IV.<sup>3</sup>

Las colonias de América fueron afectadas por el virus durante los siglos XVII y XVIII, donde niños y adultos fueron afectados y hubo considerable morbilidad y mortalidad.<sup>4</sup>

Una importante descripción fue la que hizo *Thomas Sydenham* sobre una epidemia ocurrida en Londres en 1670, la cual proporcionó un cuadro clínico agudo de la enfermedad y llamó la atención a su severidad, incrementada en los adultos y a las complicaciones pulmonares.<sup>5</sup> El sarampión se hizo notable por observaciones de un joven médico, *Peter Panum*, que fue enviado para ayudar en una epidemia en Islas Faroe en 1846, confirmó que era contagioso y transmitido de persona a persona. Definió que el período de incubación era de 14 d desde el momento de la exposición hasta que aparece la erupción y que confiere inmunidad de por vida.<sup>3</sup>

En 1883, *Hirsch* describió un desastrosos impacto en las poblaciones vírgenes de las Islas Fiji y en la cuenca del Amazonas, se registró una mortalidad por encima del 20 % y la eliminación de tribus enteras.<sup>5</sup>

## VIROLOGÍA DEL SARAMPIÓN

### AGENTE INFECCIOSO

El virus del sarampión pertenece a la familia Paramixoviridae del género *Morbillivirus* y está relacionado con los virus de la peste bovina y el moquillo canino.<sup>6,7</sup> Es un virión pleomórfico esférico y envuelto. La envoltura lipídica, derivada de la membrana plasmática de la célula hospedera, rodea una estructura

nucleopsídica helicoidal compuesta de ácido ribonucleico (ARN) como genoma y proteínas. Este ARN es de cadena simple no segmentada y de polaridad negativa. Incluye 6 proteínas principales: las proteínas hemaglutinina (H) y de fusión (F), la proteína de la matriz (M), la fosfoproteína (P), la proteína larga polimerasa (L) y la proteína de la nucleocápside (N).<sup>8</sup> El virus parece ser antigénicamente estable. Es sensible a la luz ultravioleta, el calor, los cambios de pH y la desecación.<sup>9</sup> Aunque es monotípico, se han descrito diferencias en la presencia de epitopes específicos definidos por la habilidad de unión a anticuerpos monoclonales. En 1983, *Sheshberadan* y otros demostraron que un número de cepas se diferenció en la forma de unión del virus a los anticuerpos monoclonales, se encontró entre ellas una amplia variación genética en las proteínas M y H, mientras que las proteínas P, N y F fueron más estables.<sup>10,11</sup>

#### PROPAGACIÓN *IN VITRO*

La identificación del virus del sarampión como agente causante de la enfermedad fue descrito por primera vez en 1911, cuando secreciones filtradas del tracto respiratorio de pacientes con sarampión fueron inoculadas en monos macacos y causaron síntomas del sarampión en ellos.<sup>12,13</sup> En 1954, fue que el virus pudo ser aislado y adaptado para crecer *in vitro* en varias líneas celulares de primates y células humanas.<sup>14</sup>

El virus puede propagarse en gran variedad de cultivos y líneas celulares. Puede ser aislado de secreciones respiratorias y de la sangre durante la fase prodrómica hasta el primer y segundo días del exantema.<sup>15,16</sup> El aislamiento es más frecuente en cultivos celulares, puede crecer en células

linfoides y linfoblastoides humanas, pulmón embrionario humano, de conjuntiva, riñón, intestino, piel, músculo, prepucio y células de útero, fibroblastos de embrión de pollo, células de amnios humanos, cultivos de fibroblastos diploides de pulmón humano (WI-38-MRC5), células de riñón y testículos de mono. Las líneas celulares (VERO, Hep-2, KB y Hela) también soportan el crecimiento del virus.<sup>17</sup>

#### EFFECTO CITOPÁTICO

La replicación del virus del sarampión en monocapa de cultivo de células VERO y otras células permisivas, resulta en cambios citopáticos de 2 formas. El primer efecto es la formación de células gigantes multinucleadas resultantes de la fusión célula-célula, y dan como resultado la formación de sincitios; los cuerpos de inclusión intranuclear e intracitoplasmático pueden ser observados durante el ciclo infeccioso. El segundo tipo de efecto citopático observado es la alteración de la forma poligonal de las células infectadas dando una apariencia de estrellado o dendrítica, estas células también contienen ambos tipos de cuerpos de inclusión.<sup>18,19</sup> Estos efectos citopáticos corresponden al proceso patológico observado en tejidos infectados, que incluyen erupciones en la piel y las manchas de Koplik.<sup>20</sup>

#### PATOGENIA DEL SARAMPIÓN

El virus entra por el sistema respiratorio, donde se implanta y se multiplica. En el tiempo que aparece el período prodrómico catarral y la erupción, el virus se encuentra en la sangre, en las secreciones nasofaríngeas y traqueobronquiales, y en las secreciones conjuntivales.<sup>21</sup> Persiste en

la sangre y en las secreciones nasofaríngeas por 2 d después de que aparece la erupción, además, produce las llamadas manchas de Koplik, que son vesículas en la boca formadas por exudaciones locales de suero y células endoteliales, seguidas por necrosis focal. En la piel los capilares de la dermis son los primeros afectados y es aquí donde aparece la erupción.<sup>22</sup>

Las manifestaciones clínicas que presenta esta enfermedad aguda son fiebre, catarro, coriza, conjuntivitis, erupción maculopapular eritematosa y las manchas de Koplik. Puede presentar complicaciones como otitis media, bronconeumonía, laringotraqueobronquitis, diarrea, ceguera y encefalitis.<sup>23</sup>

El sarampión puede persistir en el sistema nervioso central y causar la panencefalitis esclerosante subaguda (PEES), enfermedad degenerativa del sistema nervioso central, caracterizada por un deterioro intelectual y cambios de comportamiento y convulsiones en el paciente.<sup>23</sup> La incidencia de la PEES ha declinado con la introducción de los programas de vacunación del sarampión.<sup>24</sup>

Otra manifestación tardía del virus es la enfermedad de Crohn, lo cual fue demostrado por la presencia viral en lesiones intestinales de pacientes con dicha enfermedad por estudios recientes realizados usando la técnica de polimerización en cadena, siendo la más sensible y específica para la identificación de virus. A su vez, a diferencia de la PEES, la enfermedad de Crohn se ha incrementado después de la introducción de los programas de vacunación indicando una patogénesis diferente.<sup>24</sup>

Se reconoce que el sarampión constituye una importante causa de morbilidad y mortalidad entre niños pertenecientes a grupos de bajo nivel socioeconómico.<sup>25</sup> Está bien demostrado que la neumonía que surge poco después de la manifestación de la

erupción del sarampión constituye la complicación más importante de éste.<sup>26</sup> Además, se sugiere que la elevada mortalidad debido a la neumonía típica asociada con el sarampión tiene relación con la inmunodeficiencia que ocurre de forma simultánea con la malnutrición.<sup>27</sup>

Diversos autores han llamado la atención sobre las infecciones secundarias subsiguientes como importantes factores que contribuyen a esa morbilidad y mortalidad. Desde hace mucho tiempo se considera que los agentes de la infección son bacterianos y víricos.<sup>28,29</sup> Más reciente se han hecho notar las lesiones necrotizantes específicas que se producen después del sarampión cuando se presentan infecciones de virus herpéticos y adenovirus.<sup>30</sup>

El sarampión grave se común en las zonas en que una gran proporción de los niños sufre algún grado de deficiencia proteico-calórica y se asocia con las infecciones contraídas en grupos de poca edad.<sup>31,32</sup>

## DIAGNÓSTICO

El virus del sarampión puede ser diagnosticado por el aislamiento viral en cultivo de tejidos de secreciones nasofaríngeas, conjuntivales, de la sangre y de la orina durante la fase febril de la enfermedad, pero es una técnica difícil y no siempre está disponible.<sup>23</sup>

El diagnóstico suele basarse en datos clínicos y epidemiológicos; puede confirmarse por la presencia de anticuerpos IgM específicos contra el sarampión o un aumento significativo de las concentraciones de anticuerpos obtenidos en la fase aguda y en la de convalecencia.<sup>33</sup> Algunos pacientes experimentan un aumento sustancial en el título de anticuerpos si el suero inicial es obtenido a los 4 d o más después de la aparición de la erupción.

Algunos laboratorios usan una muestra simple para detectar la presencia de anticuerpos IgM sarampión específicos. La interpretación correcta de los datos serológicos requiere conocimiento del tiempo en el cual las muestras fueron obtenidas relativo a la aparición de la erupción y las características del ensayo de anticuerpos. Este punto es importante cuando se interpretan los resultados de los sueros IgM negativos, ya que los anticuerpos no pueden ser detectados en el primer o segundo día después de la aparición de la erupción y no siempre se detectan a los 30-60 d después.<sup>23</sup>

Las técnicas menos utilizadas incluyen la identificación del antígeno vírico en material obtenido por escobilladura de la mucosa nasofaríngea, mediante la técnica de anticuerpos fluorescentes.<sup>33</sup>

La disponibilidad de una prueba de diagnóstico rápido contribuirá a acelerar los estudios de casos y medidas de control y a mejorar la vigilancia de la enfermedad. La prueba de inmunovaloración en mancha (se utiliza una gota de sangre) estará disponible muy pronto en varios países en desarrollo, esta prueba se realiza sobre el terreno para un diagnóstico rápido del sarampión que permitirá confirmar en breves minutos si un niño está infectado.<sup>1</sup>

## **DESARROLLO DE LAS VACUNAS ANTISARAMPIONOSAS**

Los primeros estudios realizados con vistas a la obtención de una vacuna fue el desarrollo de una preparado viral inactivado con formalina absorbido en un compuesto de aluminio.<sup>34</sup> Este estudio mostró que los anticuerpos fueron inducidos en más del 90 % en niños susceptibles después de 3 dosis, pero declinaban y en muchos ca-

sos los niveles de anticuerpos no se detectaban al año siguiente de la vacunación, además de que la vacuna producía erupción y fiebre alta. Su uso fue detenido en 1967 ya que la inmunidad era de vida corta y se corría el riesgo de contraer un sarampión atípico que era mucho más severo que el sarampión normal.<sup>35</sup>

La historia de la elaboración de la vacuna antisarampionosa viva atenuada comenzó en 1954 cuando *Enders* y *Peebles* consiguieron propagar el virus en cultivo celular humano y de monos a partir de secreciones de la garganta, o de la sangre obtenida de pacientes poco después de la aparición del exantema.<sup>36</sup>

A finales de la década del 50, *Enders* y otros habían obtenido la cepa Edmonston de la vacuna antisarampionosa atenuada, se sometió al agente a 24 pases en cultivo primario de células renales, 28 pases en cultivo de células amnióticas y 6 pases seriados en embrión de pollo antes de adaptarlo a células fibroblásticas de embrión de pollo.<sup>37,38</sup>

Después se le dieron 14 pases en células fibroblásticas de embrión de pollo y se confirmó el carácter atenuado y la inmunogenicidad del virus vacunal en los monos *Cynomolgus*, sometiendo a éstos, 5 meses después, a una inyección con virus virulento donde su resistencia a la infección quedó indicada por la ausencia de viremia y otros síntomas de la enfermedad, confirmando en niños susceptibles el carácter atenuado y la inmunogenicidad de la cepa Edmonston de vacuna antisarampionosa.<sup>39</sup>

Los estudios realizados a la vacuna en la década del 60 revelaron que era muy inmunogénica y protectora pero con reacciones clínicas adversas como fiebre alta y exantema lo que lo excluía de ser un agente inmunizador normal. A mediados de los años 60, se elaboraron vacunas sobre-

atenuadas en los Estados Unidos, Japón, Yugoslavia, URSS y China.<sup>36</sup> Esta nueva atenuación de la vacuna fue lograda por primera vez por Schwarz mediante 77 pases adicionales en cultivos fibroblásticos de embrión de pollo.<sup>39</sup> Otras de las cepas obtenidas en este mismo decenio fueron las cepas Edmonston-Zagreb, AIK-C y Moraten. Además existen cepas atenuadas como las CAM-70, Shanghai-191, Changchun-47 y Leningrado 16 que no son derivadas de la cepa Edmonston original, a las cuales se les dieron pases seriados en diferentes cultivos celulares (fig.).<sup>18</sup>

En la actualidad, en las investigaciones sobre vacunas contra el sarampión se propone una vacuna ideal que deberá reunir las siguientes condiciones: que se pueda administrar a niños pequeños, que no sea inyectable, que sea termoestable y que se pueda utilizar sin necesidad de reconstituirla.<sup>1</sup>

La aplicación de las técnicas de biología molecular en el desarrollo de vacunas ha permitido disponer de nuevos métodos para la fabricación de vacunas seguras y efectivas, como es el caso de los genes que codifican para las proteínas virales involucradas en la inducción de la inmuni-

dad protectora contra la infección por sarampión, que son clonados e insertados dentro del genoma de un vector. Un ejemplo es la vacuna experimental ALVAC, que utiliza un poxvirus atenuado de canario (afecta a los pájaros, pero es inocuo para los humanos) como vector de una vacuna antisarampionosa derivada del ADN.<sup>1</sup>

Otra de las variantes es la vacuna complejo inmunoestimulante (ISCOM) la cual combina las proteínas del virus del sarampión con la saponina quien activa la respuesta inmune a los antígenos del sarampión.<sup>1</sup>

Se ha reportado también la vacuna BCG combinada con un gen que codifica para la proteína N del virus del sarampión. Se plantea que si esta vacuna tiene éxito, podrá proteger a los niños al mismo tiempo contra el sarampión y la tuberculosis. Otros estudios están en curso para desarrollar una vacuna contra el sarampión basada en la inmunización con ácidos nucleicos. Además, como otro posible avance científico está el desarrollo de una vacuna en forma de polvo que podría administrarse por vía nasal (mediante inhalación) y utilizarse de forma más práctica y menos costosa en campañas masivas de vacunación.<sup>1</sup>

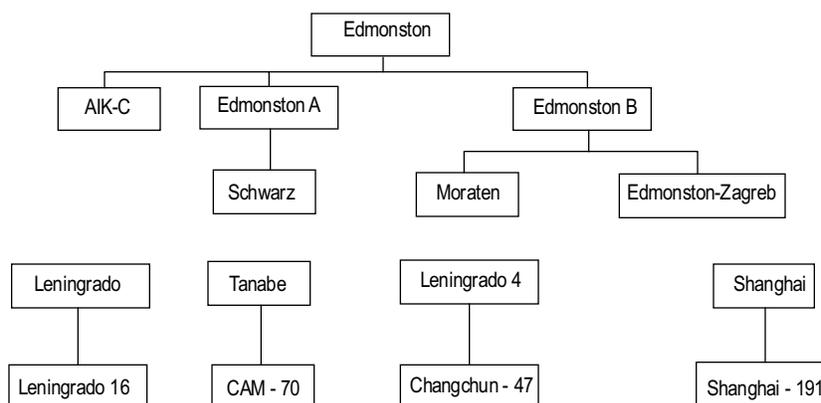


Fig. Origen de las cepas vacunales de sarampión.

## ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

El sarampión es una enfermedad universal. En zonas templadas aparece más comúnmente a finales del invierno y principios de la primavera. En las zonas tropicales, la transmisión parece incrementarse después de la estación de lluvia.<sup>9</sup>

### CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS EN EL PERÍODO ANTERIOR A LA VACUNACIÓN

Durante el período anterior a la administración de una vacunación general, el sarampión era una enfermedad inevitable debido a la acumulación de personas susceptibles a la infección, el alto grado de infección y la virulencia del virus.<sup>40</sup>

La incidencia media del sarampión era casi igual a la de la tasa de natalidad, los casos se concentraban entre los preescolares, con una disminución progresiva de la incidencia en grupos de mayor edad debido a la inmunidad vitalicia después de la enfermedad. Grandes epidemias alternaban con intervalos de 1 a 2 años en los que ocurrían pequeños brotes entre los preescolares y en los niños de edad escolar que no habían sufrido antes la enfermedad.<sup>41</sup>

Antes del comienzo de las grandes epidemias, alrededor del 50 % de los niños era susceptible y estaba sin inmunizar, de este grupo, del 75 al 85 % eran niños de edad preescolar y del 15 al 25 % eran niños de edad escolar.

En el período de las grandes epidemias, la transmisión del virus afectaba solo a una parte pequeña de la población susceptible. El grupo de niños susceptibles no inmunes permanecía casi constante en cifras y estaba compuesto de los recién nacidos y de los niños que habían evitado los contactos en los años anteriores.<sup>41</sup>

### CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DURANTE LA VACUNACIÓN

La utilización en masa de la vacuna antisarampionosa viva, que estimuló una inmunidad larga y eficaz en el 90 % de los niños vacunados, causó cambios importantes en la epidemiología y en la inmunología del sarampión, entre los que se encuentran: una disminución rápida en la incidencia de la enfermedad tanto en los niños vacunados como en los no vacunados debido a la reducción del reservorio y a la baja infectividad del virus circulante, una disminución en el contacto de los niños con sus contemporáneos que sufrían de sarampión antes de la escuela y en las escuelas debido al elevado nivel de inmunidad de la población. Una vez iniciada la inmunización en masa, el nivel de inmunidad de la población se debió al número de vacunados más bien que al número de los niños anteriormente infectados. Un ejemplo de esto fue la vacunación realizada en el hemisferio Occidental que comenzó en 1990, donde casi la totalidad de los países siguieron la estrategia de la vacunación cubana y se logró una reducción de más del 90 %.<sup>41</sup>

En 1990, la cumbre mundial a favor de la infancia estableció 2 metas mundiales a fin de disminuir la incidencia del sarampión: la primera fue la reducción del 95 % del número de defunciones por sarampión y la segunda la reducción del 90 % del número de casos. Ambas metas se basaron en el número de muertes y de casos existentes antes de la introducción de la vacuna contra el sarampión en el marco del Programa Ampliado de Inmunización, y se concibieron como grandes pasos hacia el objetivo final de su erradicación mundial.<sup>42</sup> Este Programa Ampliado de Inmunización añadió otras 2 metas:

1. Inmunización contra el sarampión en al menos el 90 % de los niños menores de

- 1 año en todas las comunidades y distritos de todos los países.
2. Reducción de la tasa de mortalidad por sarampión a menos del 1 % en todos los países.

Aunque ninguna de estas metas ha sido lograda en su totalidad, se ha producido una marcada reducción del número de defunciones y de casos de enfermedad producidos por el sarampión, ya que en diciembre de 1995 más de un tercio de los países había logrado una reducción del 90 % de los casos y más de la mitad había reducido el número de defunciones en al menos 95 %.<sup>1</sup>

## SITUACIÓN DEL SARAMPIÓN EN CUBA

En Cuba, el Programa Nacional de Inmunización ha tenido como objetivo el control de las enfermedades prevenibles por vacunas. Fueron llevadas a cabo 4 estrategias de vacunación, con el principal propósito de interrumpir la transmisión del sarampión y otras enfermedades (Galindo SM. Situación actual de programa de eli-

minación del sarampión en la República de Cuba, 1990 [comunicación personal]).

La vacunación antisarampionosa en Cuba se inició en 1971, con la aplicación de diferentes esquemas hasta 1989. Sus resultados permitieron reducir de forma considerable la mortalidad y alejar los brotes epidémicos. En octubre de 1989 se inició la vacunación con vacuna trivalente (sarampión-rubéola-parotiditis) al año de edad. En abril de 1988 se inició un programa de eliminación de estas 3 enfermedades virales que terminó en diciembre de 1990. En 1989, la cobertura con este tipo de vacuna, en los niños de 1 año de edad, alcanzó 96,9 %. En este mismo año se logró una tasa de 0,1 por 100 000 habitantes. Desde 1985 hasta 1990 no se registró ninguna defunción por sarampión.

Asimismo, desde el año 1993 no se ha reportado ningún caso de sarampión, lo cual nos permite decir que se ha logrado interrumpir el ciclo de la enfermedad en el país. La estrategia de vacunación antisarampionosa realizada en Cuba en 1986, fue aplicada después en casi todos los países de América Latina con magníficos resultados (documento inédito citado).

## SUMMARY

The historical antecedents of measles, and the fundamental aspects of the virus are presented in this paper. Some of its characteristics such as the causal agent and its diverse complications, as well as the techniques used for the diagnosis and the development of measles vaccines since their appearance up to now are also approached. Reference is also made to the epidemiological aspects and to the situation of this disease in Cuba.

*Subject headings:* MEASLES; MEASLES VIRUS/isolation & purification; MEASLES VACCINE/history.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia. Vacunas e inmunización: situación mundial. Ginebra, 1997:42-7.
2. El Sarampión en las Américas en 1997. Boletín informativo del programa ampliado de inmunización en las Américas. 1997;(6):3-5.
3. Norrby E, Oxman MN. Measles virus. En: Fields BN, Knipe DM, eds. Virology. 2ed. New York: Raven Press; 1990;t1:1013-44.

4. Gastel B. Measles: a potentially finite history. *J Hist Med* 1973;28:34-44.
5. Hirsch A. Handbook of geographical and historical pathology. London: New Sydenham Society; 1983;vol1:154-70.
6. Kingsbury DW, Bratt MA, Coppin PW. Paramyxoviridae. *Intervirology* 1988;10:137-52.
7. Imagawa DT. Relationships among measles, canine distemper and rinderpest viruses. *Prog Med Virol* 1968;10:160-93.
8. Bellini WJ, Rota JS, Rota PA. Virology of measles virus. *Infect Dis* 1994;170(Suppl 1):S15-S23.
9. Pan American Health Organization. Measles elimination field guide. Expanded program on immunization. Washington,1993:4.
10. Rima BK, Earle JAP, Bacsko K,Rota PA, Bellini WJ. Measles Virus Strain Variations. En: Meulenter V, Billeter AM, eds. Measles Virus. Berlin: Springer-Verlag;1995:65-83.
11. Enders JF. Measles virus, historical review, isolation and behaviour in various systems. *Am J Dis Child* 1962;103:282-7.
12. Binnendijk van RS, Heijden van der RWJ, Osterhaus ADME. Monkeys in measles research. En: Meulenter V, Billeter AM, eds. Measles Virus. Berlin:Springer-Verlag;1995;135-48.
13. Goldberger J, Anderson JF. An experimental demonstration of the presence of the virus of measles in the mixed buccal and nasal secretions. *J Am Med Assoc* 1911,57;476-8.
14. Enders JF, Peebles TC. Propagation in tissue cultures of cytopathogenic agents from patients with measles. *Pro Soc Exp Biol Med* 1954,86:277-86.
15. Ruckle G, Rogers KD. Studies with measles virus. II. Isolation of virus and immunologic studies in persons who have had natural disease.*J Immunol* 1957,78:341-55.
16. Katz SL, Milovanovic MV, Enders JF. Propagation of measles virus in cultures of chick embryo cells. *Proc Soc Exp Biol Med* 1958;97:23-9.
17. Langmuir D, Orenstein W. Situación actual del sarampión: Resumen. Simposio Internacional sobre inmunización contra el sarampión. Chicago: University of Chicago Press,1985:III-3.
18. Nakai M, Shand FL, Harralson AF. Development of measles virus in vitro. *Virology* 1969;38:50-67.
19. Nakai M, Imagawa D. Electron microscopy of measles virus replication. *J Virol* 1969,3:187-97.
20. Cutts FT. Measles (Module7). The immunological basis for immunization series. WHO/EPI/GEN/93.17.1993:1-20.
21. Nanche D, Variro-Krishnan G, Cervoni F. Human membrane cofactor protein (CD46) acts as a cellular receptor for measles virus. *J Virol* 1993;67:6025-32.
22. Lightfoot R, Nolan R, Franco M. Epithelial giant cells in measles as an aid in diagnosis. *J Pediatr* 1970,77:59-64.
23. Report of the committee on infectious diseases. Measles. United States: American Academy of Pediatrics; 1994:308-22.(Red Book).
24. World Health Organization. Expanded Programme on Immunization. Association between measles infection and the occurrence of chronic inflammatory bowel disease. *Wkly Epidemiol Rec* 1998;73,6:33-9.
25. Norrby E. The paradigms of measles vaccinology. En: Meulenter V, Billeter AM, eds. Measles Virus. Berlin:Springer-Verlag;1995:167-80.
26. Kaschula ROC, Druker J, Kipps A. Consecuencias morfológicas tardías del sarampión: una enfermedad pulmonar letal y debilitante entre los pobres. Simposio Internacional sobre Inmunización contra el sarampión. Chicago: University of Chicago Press, 1985:8-19.
27. DeBuse PJ, Lewis MG, Mugerwa JW. Pulmonary complications of measles in Uganda. *J Trop Pediatr* 1970;16:197-203.
28. Robbins FC. Measles: clinical features, pathogenesis, pathology and complications. *Am J Dis Child* 1962;103:266-73.
29. O'Donovan C, Barua KN. Measles pneumonia. *Am J Trop Med Hyg* 1973;22:73-7.
30. Kipps A, Kaschula ROC. Virus pneumonia following measles. A virological and histological study of autopsy material. *S Afr Med J* 1976;50:1083-8.
31. Morley D. Pediatric priorities in the developing world. Londres:Butterworths,1973:125-30.
32. Craft AW, Reid MM, Gardner PS, Jackson E, Kernahan J, Quillin JM, et al. Virus infections in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1979;54:775-9.
33. Benenson AS, ed. Control of communicable diseases manual. 16ed. Washington: APHA;1995:293-8.
34. Osterhaus DME,Vries de P, Binnendijk van RS. Measles vaccines: Novel generations and new strategies. *J Infect Dis* 1994;170(Suppl 1):s42-s55.
35. Immunization Practices Advisory Committee (USA). Measles vaccine. *MMWR* 1967;16:269-71.

36. Krugman S. Vacunas antisarampionosas más atenuadas: características y utilización. Simposio Internacional sobre Inmunización contra el sarampión. Chicago. University of Chicago Press, 1985:117-23.
37. Katz SL, Milovanovic MV, Enders JF. Propagation of measles virus in cultures of chick embryo cells. Proc Soc Exp Biol Med 1958;97:23-9.
38. Enders JF, Katz SL, Milovanovic MV, Hollaway A. Studies on an attenuated measles virus vaccine: technics for assay of effects of vaccination. N Engl J Med 1960;263:153-9.
39. Schwars AJF. Preliminary tests of highly attenuated measles vaccine. Am J Dis Child 1962;103:386-9.
40. Krugman S, Giles JP. Measles. The problem. En: International Conference on The Applications of Vaccines against viral, rickettsial and bacterial diseases of man. Washington D.C.: Organización Panamericana de la Salud 1971:195-202. (Publicación científica No. 226).
41. Borgoño JM. Situación actual del sarampión en América Latina. Simposio Internacional sobre Inmunización contra el sarampión. Chicago. University of Chicago: Press; 1985:35-40.
42. Center of Disease Control. Epidemiology and prevention of vaccine preventable disease. 4ed. Atlanta, Georgia: Department of Health and Human Services, CDC; 1997:127-37 (The Pink Book).

Recibido: 21 de mayo de 1998. Aprobado: 21 de septiembre de 1998.

Lic. *María Teresa Carballo López*. Instituto "Finlay". Ave. 27 No. 19805, La Lisa, Ciudad de La Habana, Cuba. AP 16017.