



Sociedad Venezolana de Salud Pública

Red Defendamos la Epidemiología Nacional

Sarampión: una enfermedad re emergente en Venezuela

Caracas, 29 de septiembre de 2017

Publicación adelantada

Autores

Ana Carvajal
Especialista en Infectología
Hospital Universitario de Caracas-UCV
anacarvajal09@gmail.com

José Félix Oletta López
Especialista en Medicina Interna
Profesor Agregado, Jubilado, Escuela de Medicina Vargas, Facultad de
Medicina, UCV
jofeole2@outlook.com

Alejandro Rísquez
Médico pediatra-epidemiólogo
Profesor Titular, Facultad de Medicina, UCV
risqueza@gmail.com

Índice

I-Introducción

II. Epidemiología- Carga global

III. Aspectos epidemiológicos-énfasis en Venezuela

IV. Transmisión

V. Agente etiológico- genotipos

VI. Aspectos clínicos (niños, adultos, embarazadas)

VII. Patogénesis

VIII. Diagnóstico microbiológico.

IX. Tratamiento - Prevención

- Medidas generales
- Vacunación

X. Recomendaciones

XI. Referencias

I. Introducción

El sarampión es una enfermedad vírica, altamente contagiosa, transmitida principalmente a través de las gotas de saliva por la tos y el estornudo de las personas infectadas en contacto estrecho con los susceptibles, otras vías de transmisión son contacto con fómites y la congénita. El virus responsable de los síntomas del sarampión pertenece a la familia *Paramyxoviridae*, género *morbillivirus* (1). La OMS ha reconocido 24 genotipos del virus, siendo los genotipos B3, D4 y D8 los de mayor circulación en años recientes (2). La genotipificación se utiliza para confirmar el origen de un brote y para excluir la circulación endémica, es la única forma de distinguir las cepas vacunales del virus salvaje.

Después de un periodo de incubación de 12 a 18 días, las personas infectadas por el sarampión suelen presentar un pródromo de fiebre alta, malestar general, tos, coriza y conjuntivitis. La fase prodrómica del sarampión ocurre típicamente 3-4 días antes de la erupción, pueden aparecer manchas de Koplik (enantema o pequeñas lesiones blancas sobre una base eritematosa) en la mucosa bucal, seguida de una erupción maculopapular (fase o período exantemática) que se extiende típicamente desde la cabeza hasta el tronco y luego las extremidades inferiores (3), esta fase dura 4-5 días, en la fase convaleciente los síntomas remiten, siendo la tos la última en desaparecer.

Los grupos vulnerables a presentar enfermedad severa son los menores de 5 años, mayores de 20, embarazadas y personas con defensas

debilitadas (4,5). Las complicaciones más frecuentes asociadas al sarampión son neumonía, encefalitis, otitis media, ceguera (especialmente en niños desnutridos) y diarrea. La panencefalitis esclerosante subaguda, tiene una incidencia de 1 por 100.000 casos de sarampión (6). La letalidad es de 1-3 por 1.000 casos y es mayor en menores de cinco años de edad y en individuos inmunocomprometidos (5).

La vacunación contra el sarampión ha resultado en una disminución importante del número de casos a nivel mundial. No obstante, a pesar de contar con una vacuna segura y económica, esta enfermedad se mantiene como una de las principales causas de muerte entre los niños pequeños (1).

El ser humano es el único reservorio del virus del sarampión, por tanto es una infección susceptible de ser eliminada mediante la vacunación, siendo este uno de los objetivos de la OPS/OMS en todos los continentes. En septiembre de 2016 ese objetivo fue anunciado en la región de las Américas (7). Sin embargo, 8 meses después de esta declaración y 10 años del último brote de la enfermedad en Venezuela, desde finales de agosto de este año, se ha presentado un brote de la infección en Venezuela, en Ciudad Guayana el municipio Caroní del estado Bolívar, con 88 casos sospechosos acumulados y 38 confirmados acumulados hasta el 19 de septiembre de 2017(8). La primera alerta de la re emergencia de la infección fue dado a conocer por la Red Defendamos la Epidemiología Nacional y la Sociedad Venezolana de Salud Pública el 25 de agosto de 2017 (9). Los datos preliminares indican una rápida evolución de la epidemia. El análisis retrospectivo indica que el caso inicial, probablemente ocurrió en la primera semana de julio de 2017, en la Parroquia Unare. La enfermedad se ha diseminado a todas las parroquias de la ciudad, y el mayor número de casos confirmados y sospechosos, ocurrió en las zonas más pobres de la ciudad. El 82% de los casos sospechosos ocurrió en menores de 10 años. Mientras que el 79% (n:27) de los casos confirmados tenían una edad de ≤ 9 años.

En 38 casos confirmados, el 26% habían sido vacunados y el 74% no habían recibido inmunización. En 103 casos sospechosos, a su vez, el 54% había sido vacunado y el 46% no había sido vacunado. Se ha identificado una cobertura de vacunación de la población sub óptima, a nivel nacional y se estima que al menos 1.150.000 niños menores de un año, no fueron vacunados, son susceptibles a la enfermedad y se acumularon en los últimos 10 años. Al menos 5 casos adquirieron la enfermedad en hospitales, mientras se encontraban hospitalizados por otras causas, en Ciudad Guayana y fueron exportados a Tumeremo y El Dorado en el municipio Sifontes del mismo estado. Entre abril y julio de 2017, no se realizó vigilancia epidemiológica de la enfermedad en distrito Caroní. Se desconoce el número de fallecidos. el Este brote

coloca en alto riesgo de transmisión de la enfermedad al resto del país, a la Región de las Américas y a países distantes donde la enfermedad ha sido eliminada.

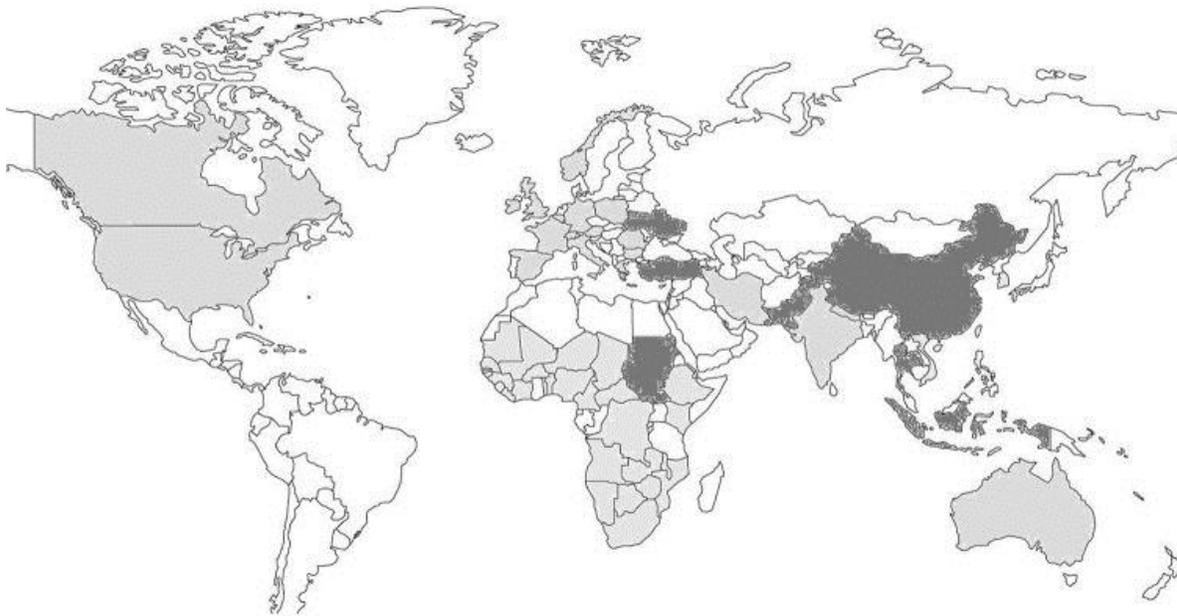
Los profesionales de la salud deben estar familiarizados con los síntomas clínicos del sarampión, así como de sus complicaciones, diagnóstico, sistema de vigilancia y recomendaciones para evitar la propagación de la enfermedad y las muertes. Estos y otros puntos, son tratados en la presente revisión cuyo propósito es el de contribuir al conocimiento de esta enfermedad en los trabajadores de la salud, especialmente aquellos más jóvenes que no tuvieron la oportunidad de haber diagnosticado ni conducido casos de la enfermedad.

II-Sarampión carga global

Según la Organización Mundial de la Salud OMS en 2015, hubo 134.200 muertes de sarampión en todo el mundo y alrededor de 367 muertes cada día o 15 muertes cada hora (1). Durante el período 2000-2015, la vacunación contra el sarampión ha evitado aproximadamente 20,3 millones de muertes, se estima que en 35 años, hubo una reducción de casos del 95%, pasando de 4,5 millones de casos en 1980 a 244.700 casos en 2015 (1). No obstante, a pesar de estos progresos, en los últimos años se ha observado una reemergencia del sarampión, especialmente en Europa, Asia y África (figura 1) (10)

Figura 1

Resurgimiento del sarampión en el mundo - brotes en la comunidad mundial 2009-2013, reportados en PubMed.



Fuente: Shakoor, S et a, *Emerging Health Threats Journal*, 2015 (10)

Nota: Las zonas más oscuras indican un gran número de casos (> 1.000 casos) notificados por la OMS en 2013.

Según información del Centro de Control de Enfermedades Europea (ECDC) (11), Todos los países de la Unión Europea y del Espacio Económico Europeo (UE / EEE) han notificado este año casos de sarampión, excepto Letonia, Liechtenstein, Malta y Noruega. En los países de la UE, en 2016 y 2017, por información notificada por las autoridades nacionales de salud pública, el sarampión ha causado 43 muertes. En 2016, ocurrieron 12 muertes en Rumania y una en el Reino Unido. En 2017 se registraron 30 defunciones: en Rumania 22, Italia 3, Bulgaria 1, Alemania 1, Portugal 1, Francia 1 y España 1.

Italia y Rumanía son los países de la UE donde se ha presentado el mayor número de casos. Al 13 de septiembre de 2017, Italia había notificado 4.487 casos, incluidos tres muertos. De estos casos, 297 son trabajadores de la salud. La mediana de edad es de 27 años; 88% de los casos no fueron vacunados, y el 7% recibieron solo una dosis de vacuna. Llama la atención el número elevado de trabajadores de salud con sarampión, lo cual podría deberse a baja cobertura vacunal y uso inadecuado de las precauciones estándar en la atención de estos pacientes.

Rumania desde el 1 de enero de 2016 al 8 de septiembre de 2017, ha notificado 9.104 casos, incluidos 34 fallecidos. De estos, 1.969 casos se informaron en 2016, y 7.135 en 2017. El brote se mantiene activo.

El Centro Europeo de Control de Enfermedades (ECDC) en su última actualización también informó de los casos de sarampión en países fuera de la UE / EEE, hasta agosto de 2017, Suiza, Ucrania, RD Congo, Liberia, Nigeria, Somalia, Sudáfrica, Sudán del Sur, Siria y Australia notificaron casos. Observándose grandes epidemias en RD Congo (30.211 casos sospechosos, incluyendo 370 muertes), Nigeria (16.833 casos sospechosos, incluidas 101 muertes), Somalia (casi 16.000 casos sospechosos) (11)

III-Aspectos epidemiológicos- Énfasis en Venezuela

El sarampión es una enfermedad de distribución mundial. En países subdesarrollados con cobertura de vacunación baja, ocurren epidemias cada dos a tres años, de duración variable dependiendo del tamaño de la población, las condiciones de hacinamiento y el estado de inmunidad de la población, a diferencia de países con alta cobertura de vacunación donde la epidemia sucede en períodos de cada cinco a siete años, con pequeños números de casos.

La intensificación de las actividades de vacunación ha influido de forma decisiva en la reducción de las muertes por sarampión. Se estima que entre 2000 y 2015 la vacuna contra el sarampión evitó 20,3 millones de muertes. A nivel mundial, las defunciones por sarampión han descendido un 79%, pasando de 651.600 en 2000 a 134.200 en 2015, la mayoría de ellos, menores de 5 años. OMS-UNICEF (1)

La introducción de la vacuna de sarampión en las Américas en los años 60, determinó un marcado descenso en el número de casos reportados en el Continente y en Venezuela (12).

Venezuela, presentaba una situación endémica de sarampión hasta el año 1994, (Ver gráfico N. 1.) cuando se aplicó una exitosa campaña nacional de vacunación.

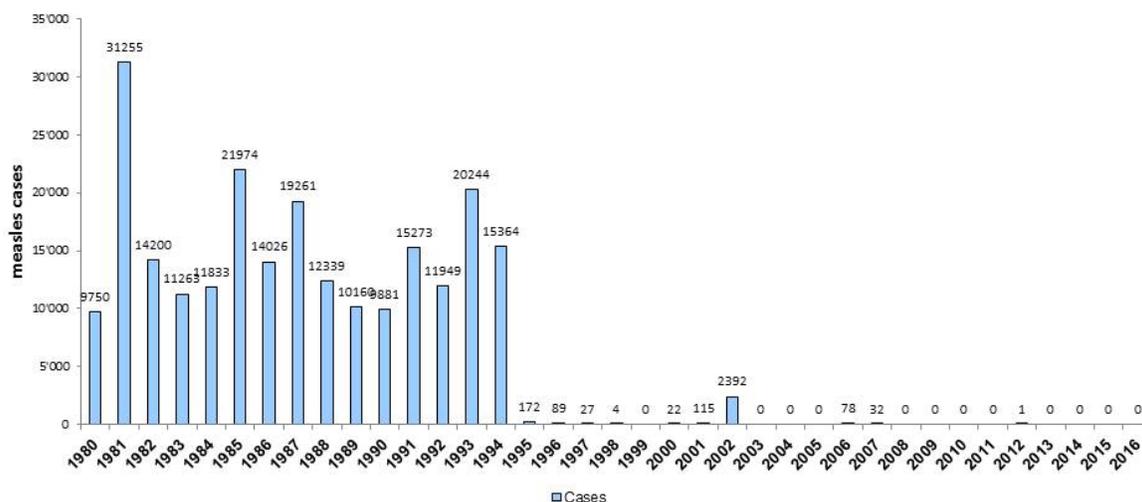
Diez y nueve años antes, en 1965, por iniciativa del Dr. José Ramón Hernández, epidemiólogo, el MSAS aprobó iniciar los estudios para implementar las campañas de vacunación contra la enfermedad (13).

Medida que estaba plenamente justificada ya que para entonces, junto con la gastroenteritis, el sarampión, en el quinquenio 1963-1967, causaba un promedio anual de 589 muertes (14), y en esa época era una de las enfermedades infecto-contagiosas que más muertes produjo en nuestro país, en el grupo de 1 a 4 años de edad.

Para abaratar los costos de la vacuna (costaba 2 \$ USA, cada una), se hicieron estudios de dilución, que permitieron confirmar, que la dilución al tercio, producía una respuesta serológica de 93,8%, en los niños que la recibieron, suficiente para inmunizar exitosamente. En junio de 1968 se inició la aplicación de la vacuna en niños de más de 9 meses. A partir de 1970, se pudo aplicar la dosis completa porque se logró reducir el costo de la vacuna (13).

En 1994 los países de la OMS/OPS en la Región de las Américas, tomaron la determinación de interrumpir la transmisión endémica de sarampión para el año 2000, utilizando estrategias desarrolladas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Estas estrategias incluían recomendaciones para la vacunación, dirigida a adquirir una alta inmunidad de la población, junto con una vigilancia sensible de los casos sospechosos de sarampión y una efectiva vigilancia virológica y serológica.

Gráfico N. 1
Casos de sarampión registrados. Venezuela, 1980 -2016



Number of reported cases.

Source:

WHO/IVB database, data reported to WHO by Member States (http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidenceiphtheria.html) as of 11 July 2017.



La última gran epidemia en Venezuela, ocurrió entre 1993-1994 con 35.708 casos y 124 muertos. (Gráfico N. 1) En respuesta a esta epidemia, la Organización Panamericana de la Salud (OPS), recomendó

la campaña nacional de vacunación de "*puesta al día*", para la población desde los 6 meses hasta los 14 años de edad, que logró una cobertura del 98%. Esta campaña resultó en una dramática reducción de la morbilidad y mortalidad por sarampión. La última muerte ocurrió en Enero de 1995. En 1998 se realizó la campaña de vacunación de "*seguimiento*", usando MMR (vacuna triple viral, contra el sarampión, la rubéola y la parotiditis) por primera vez en Venezuela, con una cobertura oficial de 92%. Durante ese año se reportaron sólo 4 casos y en 1999 ningún caso. Entre 1995-1997, la cobertura de vacunación de rutina para niños de un año fue menor de un 70%. En 1999, de 80% y en el año 2000 de 84%.

Durante el año 2000, un brote de 22 casos confirmados ocurrió en edades escolar y preescolar, en los Municipios Mara y Maracaibo del Estado Zulia, sin conocer la causa de este brote. (13)

Brote de los años 2001 y 2002

En el primer semestre del 2001, se identificaron un total de 8 casos sospechosos de sarampión que no fueron evaluados por no disponerse de muestras de suero. Dada la ausencia de suficiente información, los casos fueron definidos como clínicamente confirmados.

En Mayo del 2001, el equipo del Ministerio de Salud y Desarrollo Social, con un grupo internacional dirigido por la OPS, confirmaron una baja cobertura de vacunación de rutina en el país, y recomendaron a las autoridades de salud llevar a cabo, tan pronto como fuera posible, una campaña de vacunación de seguimiento. Esta campaña necesitaba alcanzar un 95% de cobertura con la vacuna MMR en todos los municipios del país, sin embargo, su inicio fue retardado y un caso fue reportado el 28 de Septiembre del 2001 en el Estado Falcón. Para septiembre del 2001, la cobertura anual de vacunación contra el sarampión en el Estado Falcón, proyectada hasta Diciembre, era de sólo un 44%.(13) La existencia de vacuna en el país era insuficiente, a nivel crítico para ese momento. OPS donó las primeras dosis para iniciar la vacunación.

En vista de la aparición de este brote, se comenzaron a realizar medidas de control que incluían (13):

- 1.-Campaña nacional de vacunación de sarampión, de seguimiento, casa por casa, para niños entre 1-4 años, la cual empezó en Noviembre del 2001, cuyos primeros reportes de resultado, mostraron un 100% de cobertura en la mayoría de los Estados.
- 2.-Vacunación en el Estado Falcón, especialmente en el Municipio Zamora, donde ocurrió el primer caso, de manera intensa, casa por casa, abarcando la población entre 6 meses y 60 años. En el resto del Estado, la campaña de seguimiento se extendió hasta los 15 años. 3.-

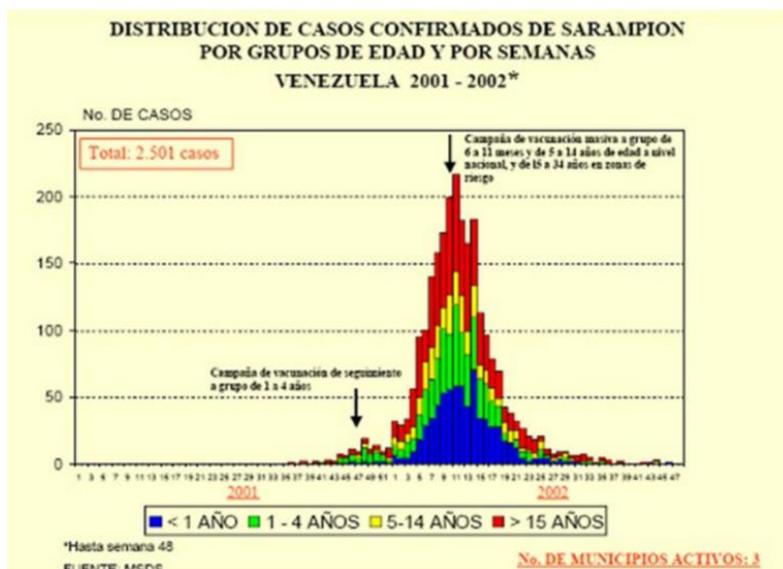
Vacunación a todos los trabajadores de la salud de establecimientos públicos y privados, dado que los casos reportados tuvieron contacto frecuente con este personal.

El caso índice fue un adulto masculino, de 39 años residente en el estado Falcón, con erupción, que comenzó los síntomas el 29 de Agosto del 2001, un día antes de regresar de Europa. Había visitado Alemania, Suiza y España, desde el 4 hasta el 30 de Agosto de 2001. El segundo caso fue el hermano del caso índice de 35 años de edad, en el que la erupción comenzó el 21 de septiembre de 2001 y fue reportado el 28 de septiembre de 2001, después de tres visitas a centros de salud. Las muestras de suero del caso evaluado fueron IgM positiva para el virus de sarampión y una muestra de orina fue tomada para aislamiento viral para ser analizada en el Centro de Control de Infecciones de Atlanta (13). Durante la semana epidemiológica 43, se reportó el primer caso confirmado en la ciudad de Maracaibo, Estado Zulia, de una enfermera de 27 años de edad, de una clínica privada, quien inició la erupción el 25 de Octubre del 2001. El otro caso reportado fue una niña de un año de edad quien fue atendida por dicha enfermera, cuatro días previos al desarrollo de la erupción y la fiebre. La enfermera también infectó a su hijo de tres años, a su hermana de 22 años a otra enfermera de 27 años y a su hija de 10 meses de edad. En el Estado Trujillo, el 29 de Enero de 2002, se investigó un caso sospechoso de un niño de un año de edad, procedente de Maracaibo, quien había recibido la vacuna contra el sarampión el 21 de Enero de 2002, 8 días antes del inicio de la erupción (13).

Hasta la semana 11, se habían confirmado 165 casos en el Estado Falcón y 622 en el Estado Zulia. Igualmente, un caso en el Estado Trujillo, uno en el Estado Mérida, 3 casos en el Estado Lara, 2 casos en el Estado Aragua, un caso en Monagas y un caso en el Estado Miranda, estos últimos también guardaban relación con el brote del Estado Zulia . El total de casos registrados durante 2002 fue de 2.392. El total de casos del brote durante 2001 y 2002, ascendió a 2.507. (15) (gráficos N° 1 y N° 2)

En la República de Colombia (Departamento Atlántico y Magdalena), se confirmaron 5 casos. El caso índice tuvo relación con la situación del Estado Zulia (15).

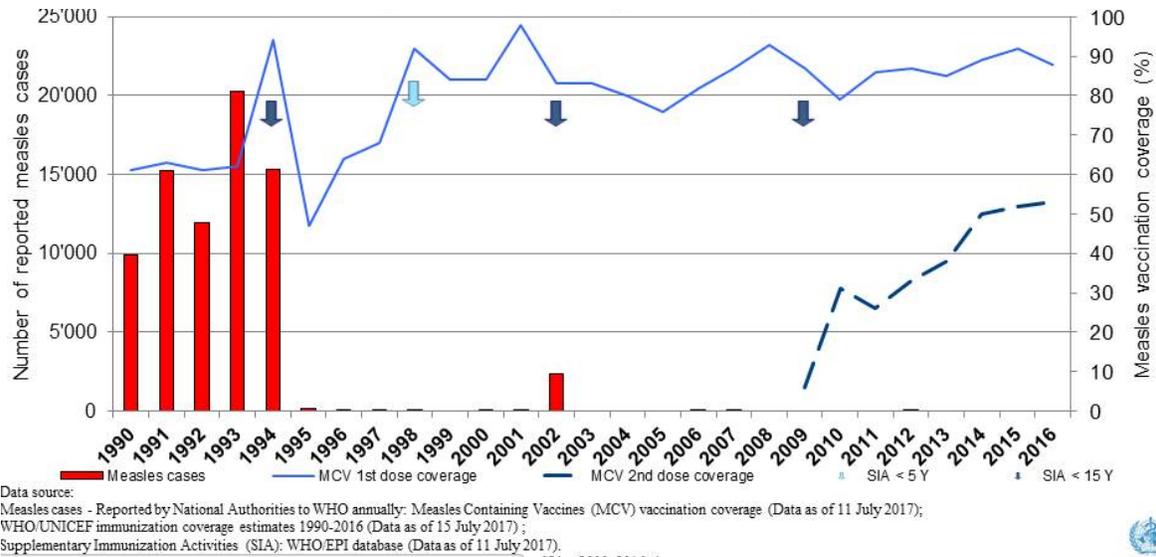
Gráfico N° 2



En 2002, Venezuela fue el único país del Continente americano con circulación amplia del virus de sarampión y casos autóctonos; el 98% de los casos confirmados en el Continente ocurrieron en Venezuela. Ante la importancia de este nuevo brote, el MSDS decidió la vacunación masiva de los menores de 15 años en todo el país y de las personas adultas hasta 34 años de edad (16).

Gráfico N- 3

**Casos reportados de sarampión y coberturas de vacunas.
Venezuela 1990 - 2016**



Las estrategias siguientes que comenzaron en Marzo del 2002, con la finalidad de acabar con la circulación del virus de sarampión en Venezuela comprendieron (13):

1. Vacunación masiva en todo el país de todos los niños menores de 15 años y menores de 34 años en las áreas de riesgo (población cautiva de barracas, fábricas, universidades, trabajadores de la construcción, reclutas militares, personas que viven en grandes áreas periurbanas de origen rural, conductores de autobús, población que circula entre Colombia y Venezuela).
2. Diseño e implementación de un agresivo plan social de movilización de las campañas, dirigida por el MSDS, con participación activa de los gobernadores y autoridades políticas en los diferentes estados.
3. Preparación e inmediata publicación de la resolución ministerial, donde se requiere la vacunación de todo el personal de salud que provee servicio a la comunidad y de todo menor de 15 años que atiende a establecimientos educacionales públicos o privados, de acuerdo con el Ministerio de Educación.
4. Provisión de los recursos necesarios para la movilización de brigadas de vacunación a nivel local en los diferentes estados.

Brote de 2006 y 2007

Entre febrero de 2006 y febrero de 2007, se produjo un nuevo brote de sarampión en Venezuela. El total de casos identificados fue de 110, 78 de ellos en 2006 y 32 en 2007. Las entidades más afectadas fueron: Miranda, Carabobo, Distrito Capital, Nueva Esparta, y Zulia, siendo el grupo de edad con mayor número de casos el de 18 a 39 años. (17)

El caso primario, fue un caso importado: un adulto de 33 años, que por su profesión había viajado a París y Madrid, y a su retorno ingresa a la

Clínica Metropolitana el 23/02/ 2006, donde manifestó que desde el 17/02/2006 presentaba fiebre, malestar general, tos, rinorrea y mialgias. El 22/02/2006 presentó rash morbiliforme con predominio en la cara y tronco, con lesiones en la mucosa bucal compatibles con las manchas de Koplik.(13)

A su ingreso en la clínica mencionada se hizo el diagnóstico presuntivo de dengue o sarampión, confirmándose posteriormente en dos muestras de suero agudo y de convalecencia, su positividad para sarampión por IgM ; además se aisló el virus del sarampión en una muestra de orina el 24/02/2006; todas estas muestras fueron procesadas en la División de Diagnóstico de Enfermedades Transmisibles del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". (13)

La ocurrencia de este brote obligó a las autoridades del MSDS a incrementar los esfuerzos para lograr que los servicios regionales y locales elevaran las coberturas de vacunación, que en los dos años anteriores eran sub óptimas, entre 76% y 80% de coberturas, alcanzando el 3/5/2006 la meta de vacunación, en el grupo de edad de 12 a 17 años de 93,4% a nivel nacional, y se hacían esfuerzos por lograr metas similares de vacunación en todos los grupos de edad a vacunar (13).

Caso importado en 2012

El 2 de mayo de 2012 alertamos sobre la existencia de un caso de sarampión importado, desde Líbano. Se trataba de una mujer, residente en Valencia, estado Carabobo, que enfermó el mes de abril. Para entonces el MPPS no había ofrecido información sobre el caso (18) y solo lo confirmó tardíamente.

Para ese momento, el Boletín Semanal de Sarampión-Rubéola de la OPS, N.º 11, del año 2012 (19) recordaba, vigilar las coberturas de vacunación e identificar las poblaciones en riesgo. Entre las semanas 1 y 11, se registraron 72 casos confirmados de sarampión en 4 países: Ecuador, Los Estados Unidos de América, Canadá y Brasil. La mayoría de los casos relacionados con casos importados. Así mismo, de acuerdo a la misma fuente, en 2010, Venezuela, junto con Haití, República Dominicana, Bolivia y Paraguay mostraban elevados porcentajes de municipios con bajas coberturas de vacunación. Mientras que las coberturas nacionales de vacuna contra el sarampión, de Venezuela estaban entre 50 a 79%, junto a Haití, República Dominicana y Bolivia, de acuerdo al reporte producido por la UNICEF y la Organización Mundial de la Salud en julio de 2011 (20). (Figura N.º 2) Las Memorias del MPPS

de 2010 y 2011 informaban de 78,0% y 78,5% de cobertura nacional, respectivamente. Cuarenta y cinco municipios tenían coberturas muy bajas, en los estados Barinas, Monagas, Delta Amacuro, Guárico, Táchira, Amazonas y Portuguesa en el año 2011 y concentraban la mayoría de los niños no vacunados y susceptibles de padecer la enfermedad (n: 50.175) (63,55%). (21,22)

Desde el año 2002 hasta 2016, solo en dos años, en 2009 y en 2015, se alcanzaron coberturas nacionales de vacunación contra el sarampión, superiores a 90%. (Gráfico N. 3) Estimamos que el número de susceptibles acumulados, desde entonces es de un millón ciento cincuenta mil niños.

Situación Epidemiológica 2017 en las Américas

Recientemente, la Organización Panamericana de la Salud, informó que en 2016 se notificaron 93 casos confirmados de sarampión en tres países de la Región de las Américas, Argentina, Canadá y Estados Unidos, alcanzándose la tasa de incidencia regional de casos confirmados de sarampión más baja en la historia de las Américas (0,093/1.000.000 habitantes). Sin embargo, en ese mismo año se registró un drástico descenso en la tasa de notificación de casos sospechosos, alcanzando su punto más bajo con 1,9 por 100.000 habitantes. (23)

Los casos confirmados en Argentina, Canadá y Estados Unidos, en 2016 y 2017, fueron casos importados de otras regiones del mundo, relacionados a importación o con fuente de infección desconocida. A continuación, las principales características de los casos confirmados registrados en las Américas durante los primeros 4 meses de 2017, según la información disponible:

- 47% (37 casos) eran vacunados, 40% (31 casos) eran no vacunados y en 12% (10 casos) se desconocía la historia de vacunación. En 6 casos no se contaba con información sobre el antecedente de vacunación.
- 49% (37 casos) eran adolescentes y adultos jóvenes entre 15 y 39 años de edad, de los 76 casos en los que se disponía de información sobre la edad.
- 59% (43 casos) eran varones, de los 73 casos con información disponible sobre el sexo.
- 57% (26 casos) procedía de la India, de los 46 casos con lugar probable de infección disponible.

Ante un aumento de casos notificados de sarampión en la región de Europa, la Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) recomendó a sus Estados Miembros fortalecer las actividades de vigilancia y tomar las medidas adecuadas

para proteger a su población frente al sarampión y la rubéola. Así se mantendrá a la región libre de ambas enfermedades. (24)

- Los genotipos identificados son D8 en Argentina, B3 y D8 en Canadá y D8, B3 y H1 en Estados Unidos. Desde principios de enero de 2016 y al 1 de mayo de 2017, un total de 7.847 casos de sarampión fueron notificados por 37 países de Europa; el 34% de estos casos fueron notificados en el 2017. La mayoría de los casos fueron notificados por Rumania (2.432 casos) e Italia (1.549 casos) (23)

La identificación extraoficial de un caso confirmado de sarampión en el municipio Caroní, del estado Bolívar, obliga inmediatamente a activar los mecanismos de vigilancia epidemiológica y a aplicar las medidas de respuesta y control para evitar la diseminación de casos.

Específicamente, para los viajeros, recibir inmunización con tiempo suficiente antes del viaje. A buscar ayuda y orientación profesional si enferman durante el viaje y sospechan padecer la enfermedad. Para el personal de salud, asegurar que estén protegidos y vacunados contra la enfermedad. Notificar inmediatamente, cualquier caso sospechoso de la enfermedad, especialmente, aquellos con antecedente de viaje. Promover en el público información y características de la enfermedad y como prevenirla y en caso de sospecha la importancia de acudir lo más pronto posible al médico.

La necesidad de identificación y seguimiento de los contactos identificados. La búsqueda activa, institucional y comunitaria de casos y contactos, siguiendo la ruta de desplazamiento de casos. La cooperación de los sistemas de transporte internacional para la identificación de casos y contactos. Finalmente, la difusión continua de información, para la educación de viajeros, los requisitos y medidas recomendadas para emprender un viaje y la información y diseminación de las Guías Nacionales de actuación tanto para médicos como para todo el personal de salud. (13)

Poco duró la certificación otorgada por el Comité Internacional de Expertos (CIE) de Documentación y Verificación de la Eliminación del Sarampión, Rubéola y Síndrome de Rubéola Congénita en las Américas de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) el 16 de diciembre de 2016, que declaró a Venezuela, territorio libre de sarampión. (25) En septiembre de 2016, la OPS había celebrado la eliminación del sarampión en las Américas (7) por haber alcanzado la meta de eliminar la transmisión endémica de la enfermedad. Previamente, se había eliminado la viruela (1971), la polio (1994), y la rubéola y el síndrome de la rubéola congénita (2015).

Por esta razón, el control del sarampión en Venezuela es un reto continental.

IV. Transmisión

El virus del sarampión es altamente contagioso, se transmite por las gotas de saliva durante la tos y estornudos, contacto personal estrecho o por contacto directo con secreciones nasales o de garganta. El virus sigue siendo activo y contagioso en el aire o en superficies durante 2 horas. Puede ser transmitido por una persona infectada desde 4 días antes del inicio de la erupción y 4 días después (1). La transmisión del sarampión en el país y entre países, se favorece por los viajes y la existencia de grupos poblacionales susceptibles al sarampión, como ciertos grupos religiosos, grupos antivacunas, y por fallas importantes en la cobertura de la inmunización contra la enfermedad (26,27).

Un estudio reciente (28) realizó un análisis filo geográfico sistemático para caracterizar la dinámica de la transmisión global del sarampión, para ello utilizó datos de 7.456 secuencias genéticas del virus, a gran escala, de 115 países, entre 1954 y 2015, observándose transmisión frecuente dentro de una región determinada, así como transmisión entre áreas distantes, incluyendo entre la India y la región de Europa y entre Japón y la región de las Américas.

Por otro lado, los resultados sugieren que brotes ocasionales en países donde se ha eliminado el virus del sarampión pueden convertirse en fuentes de mayor transmisión global de la enfermedad (28).

El rango del número básico de reproducción R_0 (una métrica de transmisibilidad) para el sarampión ha sido estimada entre 9 y 18, superior a la de otras enfermedades virales (por ejemplo, la viruela $R_0 = 5-7$ y polio $R_0 = 4 - 13$). Sobre la base de un R_0 alto, el nivel de inmunidad de la población (inmunidad dura), para lograr la interrupción de la transmisión del sarampión es de aproximadamente de 95% (29).

V. Agente etiológico

El virus del sarampión, es de tipo ARN, familia *Paramyxoviridae*, género *Morbillivirus*. La nucleocápside tiene una envoltura lipídica, contiene tres proteínas relacionadas con la patogenia, la proteína M, la glicoproteína HN con actividad hemaglutinina y nucleoproteína y la glicoproteína F, que interviene en la fusión. Los virus del sarampión de tipo salvaje se han dividido en distintos grupos genéticos, denominados genotipos, basados en las secuencias de nucleótidos de sus genes de

hemaglutinina y nucleoproteína, que son los genes más variables en el genoma viral (30,31).

Los siguientes 19 genotipos se han detectado desde 1990 (30,31):
A* , B2, B3, C1, C2, D2, D3, D4, D5, D6, D7, D8, D9, D10, D11, G2, G3, H1, H2

Durante 2011, 8 genotipos fueron identificados por la vigilancia global:
B2, B3, D4, D8, D9, D11, G3, H1

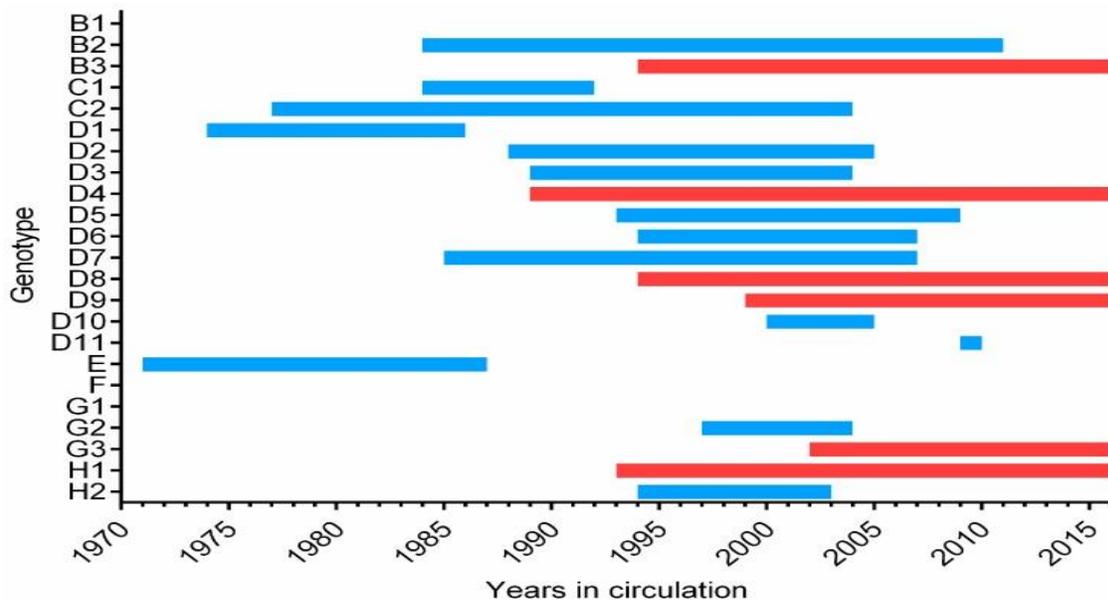
* Las cepas vacunales Moraten, Edmonston, Zagreb son todas genotipo A.

Hubo 2 casos de sarampión tipo salvaje identificado como genotipo A en 2008.

Los datos de la vigilancia virológica sugieren una disminución de la diversidad genética general del sarampión (Figura 2), ya que el número de genotipos en circulación ha disminuido (2)

Figura 2

Genotipos de sarampión en circulación: años 1970-2015.



Fuente: Coughlin et al. Viruses, 2017 .9 (1)11. (Figura tiene copyright permitido). (2)

Los genotipos de virus aislados de casos de sarampión fueron reportados por 80 (51%) de los 157 países que reportaron casos de

sarampión en 2015. Entre los 24 genotipos reconocidos del virus del sarampión, 11 fueron detectados durante 2005-2008, ocho durante 2009-2014 y seis durante 2015(excluyendo las de las reacciones de vacuna y los casos de panencefalitis esclerosante subaguda). En 2015, entre 8.076 secuencias de virus de sarampión, 847 (de 48 países) fueron genotipo B3; 70 (10 países) fueron D4; 1.801 (52 países) fueron D8; 76 (10 países) fueron D9; uno era G3; y 5,281 (20 países) fueron H1. (32)

VI. Aspectos clínicos (1,33, 34, 35,36)

El período de incubación: es de 10 a 14 días, ser más largo en adultos.
Periodo prodrómico: tiene una duración de 4-5 días, puede prolongarse hasta 10 días, hay fiebre elevada, a menudo asociada a convulsiones febriles en los lactantes, malestar general, conjuntivitis (Figura 3) y síntomas respiratorios como coriza, tos, y manchas de Koplik (aparecen al final de la fase prodrómica y son patognomónicas de la enfermedad), el paciente luce severamente enfermo.

Período exantemático: además de los síntomas presentes en el período prodrómico, aparece la erupción o rash (Figura 4 y 5), la cual comienza en la región retro auricular, luego cara con extensión a cuello, tronco extremidades superiores e inferiores, respeta palmas y plantas, la erupción es morbiliforme, máculo papular, confluyente, puede durar 4-5 días, y estar ausente en niños menores de un año, la desaparición de la erupción o rash se inicia en la cara, puede haber descamación. En los pacientes inmunosuprimidos la erupción puede estar ausente o iniciarse en sitios diferente de la cara. El sarampión atípico se presenta en personas que recibieron la vacuna contra el sarampión con virus muertos y son expuestos años más tarde al virus del sarampión. El rash es periférico y puede ser de tipo hemorrágico, los títulos contra el virus usualmente son muy elevados.

Período de convalecencia: Desaparición del rash y de la fiebre, la tos es la última en desaparecer.

El sarampión puede resultar en complicaciones como neumonía, encefalitis, otitis media, sinusitis, traqueobronquitis, diarrea, ceguera (especialmente en niños desnutridos con deficiencias de vitamina A) y muerte. La encefalitis post-infecciosa se presenta en aproximadamente uno por cada 1.000 ó 2.000 casos de sarampión notificados, generalmente se presenta con reaparición de la fiebre en la fase de convalecencia, con cefalea, convulsiones y alteración de la consciencia, de severidad moderada a severa, puede haber secuelas neurológicas.

En la figura 6 pueden observarse los diferentes periodos de las manifestaciones clínicas del sarampión (36). El sarampión debe ser diferenciado de otras enfermedades que cursan con fiebre y/o exantema, o fiebre y/o síntomas respiratorios, recordar que el rash puede estar ausente en pacientes inmunosuprimidos. El diagnóstico diferencial incluye: rubéola, escarlatina, infección por CMV, Epstein barr, dengue, chikungunya, zika y enfermedad de Kawasaki, entre otros. El conocimiento de la epidemiología del sarampión sobre la existencia de brotes es fundamental en la sospecha diagnóstica.

La panencefalitis esclerosante sub aguda, se presenta años después de haber sufrido el sarampión y se manifiesta por deterioro neurológico progresivo, convulsiones, mioclonías, a menudo tiene evolución fatal ().

Figura 3



Conjuntivitis en un adulto con sarampión. Copyright permitida.
Fuente: Premaratna, R et al. 2017. *BMC Research Notes* (34)

Figura 4



Erupción maculopapular generalizada por sarampión, en un infante de 4 años. Parroquia Vista El Sol, Ciudad Guayana, estado Bolívar, Venezuela- agosto 2017.

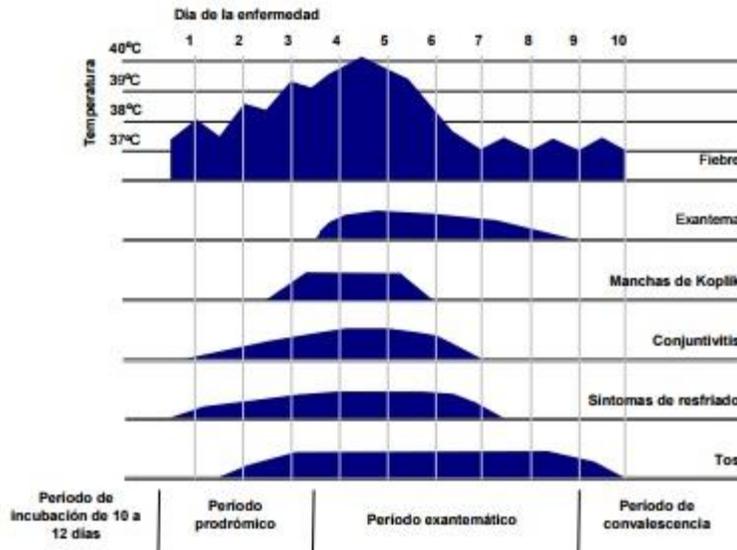
Figura 5



Erupción maculopapular generalizada por sarampión, en un infante de 4 años. Parroquia Vista El Sol, Ciudad Guayana, estado Bolívar, Venezuela, agosto 2017.

Figura 6

Características clínicas de un caso típico de sarampión. Evolución temporal desde la aparición de la enfermedad



Fuente : Manual de la OMS para los procedimientos diagnósticos de laboratorio para infecciones por los virus del sarampión y de la rubéola. 2006 (36).

En Francia, durante 2008-2011, ocurrieron más de 20.000 casos de sarampión, presentándose en tres ondas epidémicas. De los 22.178 casos analizados, 603 fueron reportados en 2008, en el año 2009 reportaron 1.543, en 2010 informaron 5.083 y 14.949 en 2011. Los adolescentes y adultos jóvenes representaron más del 50 % de los casos; la edad mediana aumentó de 12 a 16 años durante el brote. La tasa de incidencia más alta se observó en niños <1 año de edad, llegando a 135 casos / 100.000 niños durante la última ola epidémica. En general, 4.980 (22,4%) casos fueron hospitalizados. La tasa de hospitalización fue de 28% para los niños <1 año de edad y de 31% - 38% para los adultos. Entre los hospitalizados, la complicación más frecuente fue la neumonía (1.023 casos, 20,6%), la edad media de los pacientes fue de 24 años (11-32 años). La proporción de casos de neumonía aumentó con la edad, alcanzando el 28,8% en adultos mayores de 30 años. Las complicaciones neurológicas incluyeron 1 caso de mielitis y 26 casos de encefalitis (tasa de 0,6 / 1.000 casos). De los casos de encefalitis, 25 fueron encefalomielitis aguda diseminada y 1 encefalitis por cuerpos de inclusión del virus del sarampión, ocurrida 4 meses después de la aparición inicial de erupción de sarampión. La relación hombre-mujer paciente fue de 0,8; la mediana de edad fue de

16 años (Rango inter cuartil: 12-24 años). Se reportaron complicaciones hepáticas y/o pancreáticas en el 5,0% . Diez pacientes fallecieron (0,45 muertes / 1.000 casos). Las causas de muerte fueron: neumonía 7, encefalitis (1 encefalomiелitis aguda diseminada, 1 encefalitis del cuerpo de inclusión por sarampión) y miocarditis 1. Nueve de estos pacientes tenían <30 años de edad (mediana 23 años, rango 11-68 años); 7 eran mujeres (relación hombre-mujer 0,4). Siete pacientes eran inmunodeficientes: inmunodeficiencia congénita 1, inmunodeficiencia adquirida seis casos (linfoma de Hodgkin, enfermedad de Crohn, VIH, tratamiento inmunosupresor). Durante el período de estudio, se informaron 85 episodios nosocomiales de sarampión; 73% ocurrieron en urgencias, medicina interna y salas pediátricas. Estos episodios involucraron 146 casos, un paciente inmunodeficiente falleció. Los profesionales de la salud participaron en el 75% de esos episodios. Más del 80 % de los casos de sarampión ocurrieron en personas no vacunadas (37)

En esta misma epidemia ocurrida en Francia, durante los años 2009-2011, un estudio realizado en 36 adultos con infección severa (38) por sarampión, 21 hombres y 15 mujeres, con una media de edad de 29.2 años (Rango intercuartil: 27.2-34.2 años), las complicaciones respiratorias condujeron a la admisión en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en 32 casos, complicaciones neurológicas condujeron a la admisión en la UCI en 2 casos. Dos pacientes fueron ingresados debido a complicaciones respiratorias y neurológicas concurrentes. La infección respiratoria bacteriana fue sospechada en 28 pacientes y se documentó en 8. Cuatro casos de neumonía adquirida en la comunidad, 6 casos de neumonía asociada a ventilador, 1 caso de traqueo bronquitis y 2 casos de sinusitis fueron confirmados microbiológicamente. De los 11 pacientes que requirieron ventilación mecánica, 9 desarrollaron síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Entre los casos con SDRA, se produjo neumotórax en 4. Cinco pacientes fallecieron, todos ellos gravemente inmunocomprometidos. De 5 embarazadas, el curso de la infección por sarampión fue sin incidentes, 1 gestante fue sometida a cesárea de emergencia debido a la restricción del crecimiento fetal. Diecinueve pacientes eran no vacunados y en 7 la dosis fue incompleta.

Las condiciones comórbidas subyacentes fueron: enfermedad respiratoria crónica en 9 pacientes, inmunosupresión en 6 pacientes y obesidad en 3 casos. El sarampión afectó a embarazadas en 5 casos; 2 contrajeron el sarampión antes de la 24ª semana de embarazo. Las causas de enfermedad respiratoria crónica en este grupo de pacientes incluyeron asma intermitente (n = 6), bronquiectasias (n = 1), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (n = 1) y enfermedad

pulmonar restrictiva (n = 1). Las razones de la inmunosupresión fueron la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (recuento de linfocitos CD4+: 10 células / mm³, 3 meses antes del ingreso hospitalario) (n = 1), régimen inmunosupresor de mantenimiento de trasplante renal (n = 3), inmunodeficiencia variable común = 1), y linfoma no Hodgkin en estadio IV (n = 1). Veinticinco pacientes (71,4%) fueron considerados sanos antes de la infección por sarampión. Diecinueve pacientes eran no vacunados y en 7 la dosis fue incompleta (38).

Los pacientes con defensas debilitadas o comorbilidades suelen presentar enfermedad grave por sarampión (38, 39). Un estudio (4) realizado en Shanghai, China, en 23 niños con enfermedad hematológica, edad media de 5,5 años (rango de 11 meses a 14 años), presentaron sarampión adquirido en su visita al hospital (menos el caso índice), los 23 (100%) pacientes presentaron fiebre con una duración media de 8 días; tos 21 (91,3%); rash 18 (78,3%), conjuntivitis 14 (60,9%); manchas de Koplik 13 (56,5%); y ronquera 5 (21,7%). En algunos de los pacientes, la aparición y secuencia de la erupción fueron atípicas. Las enfermedades subyacentes incluyeron: leucemia 9, linfoma 5, neuroblastoma 3, síndrome mielodisplásico 2 (incluyendo un caso que había recibido trasplante de células madres), histiocitosis maligna, nefroblastoma, rhabdomyosarcoma y anemia aplásica (en un paciente que había recibido trasplante de células madres) un caso cada una. Veinte (87,0%) pacientes desarrollaron sarampión dentro de los 0-60 días de la quimioterapia (media: 9,4 ± 13,6 días, mediana: 4,0 días). De los 23 pacientes, 13 (56,5%) tuvieron complicaciones incluyendo: neumonía en 12 (12/13, 92,3%), e insuficiencia hepática aguda en uno (7,7%). Cinco (21,7%) requirieron ventilación, cuatro de estos pacientes fallecieron. Veintiuno (91,3%) recibieron Inmunoglobulina G endovenosa (0,25-3,50 g / kg), y antibióticos 17 (73,9%) para fiebre prolongada, elevación persistente de la PCR o y / o empeoramiento de la neumonía. Cinco (21,7 %) pacientes en total fallecieron, 3 tenían dosis completa de vacuna contra el sarampión.

Sarampión durante el embarazo

Los profesionales de salud que se encargan del cuidado de embarazadas, deben estar familiarizados con los síntomas del sarampión como la presencia de rash morbiliforme, fiebre, conjuntivitis y sus complicaciones, además de saber la presencia de brotes en su comunidad, país y / o región. Las gestantes presentan enfermedad severa y complicaciones asociadas al sarampión en mayor proporción que su contraparte no embarazada (40,41). La evolución adversa del embarazo asociado al sarampión ha sido reportado en varios estudios, las gestantes con sarampión tienen mayor probabilidad de tener

aborto, muerte intrauterina, parto prematuro y neonatos de bajo peso. (40, 41, 42)

De 55 embarazadas con sarampión en Namibia, África, 53 (96%) fueron hospitalizadas; las complicaciones relacionadas con el sarampión incluyeron diarrea (60%), neumonía (40%) y encefalitis (5%). De 42 embarazos relacionados con el sarampión con resultados conocidos, 25 (60%) tuvieron un resultado materno, fetal o neonatal adverso y murieron 5 mujeres (12%). En comparación con 172 gestantes sin sarampión, la presencia del sarampión en las embarazadas aumentó significativamente el riesgo de recién nacidos de bajo peso al nacer, aborto espontáneo, muerte fetal intrauterina y mortalidad materna. (40)

Por otro lado, se ha reportado transmisión congénita del virus del sarampión. La forma congénita se define como la presencia de la erupción al nacer o dentro de los primeros 10 días de vida en un recién nacido cuya madre presenta la infección al final del embarazo (41). La enfermedad en el recién nacido suele ser severa y tiene riesgo incrementado de pan encefalitis esclerosante en los próximos años de vida (6).

Tabla 1
Sarampión y embarazo

Mayor riesgo de morbilidad materna
Alto riesgo de pérdida fetal y prematuridad
Sarampión tardío en el embarazo puede llevar a infección perinatal y riesgo de pan encefalitis sub aguda esclerosante
No hay evidencia de malformaciones congénitas.

Fuente: Rasmussen SA et al. *Obstetrics and gynecology*. 2015 (41)

VII. Patogénesis

Revisaremos brevemente en esta parte, los mecanismos de entrada, diseminación corporal y la depresión inmunológica temporal, secundaria a la infección por el virus del sarampión (VS).

Mecanismo de entrada

En los últimos 15 años, la identificación de nuevos receptores celulares y estudios en modelos animales en primates no humanos (PNH), han estremecido los conceptos históricos de la patogénesis del sarampión (43, 44).

Clásicamente se pensaba que las células del epitelio respiratorio eran las células blanco, iniciales, para la infección por el VS. Pero las células epiteliales carecen del receptor CD150 o de la molécula de adhesión celular Nectina 4, en su superficie apical, (hoy se sabe que ambas moléculas son los receptores de entrada del VS), por lo que se excluye que estas células sean las primeras afectadas. La infección experimental de (PNH) con el VS recombinante (rMV), derivado de una cepa salvaje japonesa IC323, manipulada genéticamente, para expresar una proteína reportera fluorescente, permitió identificar que los linfocitos CD 150 en los espacios alveolares y las células dendríticas, (CD) en los espacios submucosos de las vías respiratorias, son los receptores dominantes primarios del VS (45). Seguidamente se produce, la migración del VS a tejidos linfoides asociados al bronquio (43,45) y también el drenaje linfático a ganglios, donde la infección subsecuentemente es amplificada mediante replicación masiva en abundantes linfocitos B CD150 y células T (45,46).

Las lectinas de tipo C expresadas por células dendríticas (DC SIGN) y la Langerina expresada por las células de Langerhans, han sido identificadas como receptores de fijación del VS; si bien no median la entrada del virus, si capturan partículas virales y facilitan la fusión del VS mediatizado por CD150, con las células dendríticas o con linfocitos (47).

La invasión secundaria del tracto respiratorio por bacterias y otros patógenos, causa daño a la capa de células epiteliales, lo que facilita la entrada del VS. Cuando las células epiteliales bien diferenciadas de bronquios humanos, en cultivo de tejidos, son expuestas en su porción apical al VS, no se produce infección. Mientras que cuando se lesionan estas células, se producen numerosos focos de infección a lo largo de las líneas de lesión, posiblemente por interrupción en las uniones estrechas en los contactos intercelulares y la subsecuente exposición a los receptores celulares de Nectina 4 (48).

Por lo tanto, es posible que el VS infecte el tracto respiratorio in vivo por interrupción de las células epiteliales (48). pero esto no es un requisito indispensable, porque el virus es muy eficiente para infectar a personas susceptibles.

Otra posible ruta de entrada, aunque menos importante es la vía de la conjuntiva ocular, mediante la infección de células mieloides y linfoides de la conjuntiva. La lámina propia de la conjuntiva es rica en CD, células de Langerhans, macrófagos, CD4⁺, CD8⁺, células B y células T, resultando un sitio favorable para la replicación del virus (49). Esta

infección del VS y la respuesta inmune específica inducida que le sigue, puede explicar la conjuntivitis en la fase inicial de la enfermedad. Adicionalmente, el virus puede infectar la capa de células epiteliales del anillo corneal ex vivo (48).

Diseminación

Los principales sitios de replicación del VS in vivo son, en primer lugar, la médula ósea y el timo; secundariamente, la amígdalas, el bazo y los ganglios y en tercer lugar los tejidos linfoides asociados al bronquio (45). En PNH, la infección experimental con VS induce una prominente proliferación de células linfoides foliculares (45). En los tejidos linfoides, especialmente del tracto respiratorio superior, se identifican linfocitos B fusionados, como células gigantes multinucleadas o sincitia, conocida también como células de Wharting-Finkeldey (45,46). Adicionalmente, en estos tejidos se identifica una amplia infección viral en células CD4⁺, CD8⁺, CD150⁺ y células T de memoria (45,46).

La diseminación viral es predominantemente mediada por la transmisión célula a célula. En el modelo experimental en PNH, las células infectadas en tejidos periféricos están en su mayoría interconectadas por dendritas. La infección generalizada de tejidos linfoides, es seguida por infección de linfocitos y CD en la piel y tejidos submucosos (50). Así los linfocitos infectados o las CD transmiten el virus a las células epiteliales vecinas con receptores de Nectina 4⁺ o keratinocitos (48).

El VS se disemina a órganos y sistemas, (tubo digestivo, hígado, riñón y piel,) mediante células de inmunidad CD150⁺ infectadas, circulantes y rara vez infecta células endoteliales, neuronas, astrocitos y oligodendrocitos (51).

La infección por el VS estimula la expresión y activación de la función de integrinas linfocitarias asociada al Antígeno-1 y más tardíamente al Antígeno -4. (52).

También, in vitro, el VS al infectar las células endoteliales, estimula la producción de factor estimulante de colonias y así incrementa la adhesión de granulocitos a las células epiteliales infectadas (53).

La erupción maculopapular y el enantema bucal típico (manchas de Koplik) de la enfermedad, se explican por la infección por el VS de las células endoteliales de la dermis y de los keratinocitos que subsecuentemente es controlada por la respuesta inmune específica del huésped contra el virus. Las lesiones de piel se caracterizan por espongirosis, necrosis celular e infiltración por mononucleares de los keratinocitos epidérmicos (54).

La mayoría de los casos con sarampión se resuelven sin complicaciones, pero a veces la infección por el virus persiste y puede infectar el sistema nervioso central, produciendo gravísimas lesiones, entre ellas, la encefalomiелitis aguda diseminada (EAD) y más raramente encefalitis

por cuerpos de inclusión y tardíamente, panencefalitis esclerosante subaguda. La EAD es una complicación mediada inmunológicamente. La inducción de esta respuesta autoinmune no se ha aclarado, y se ha sugerido un mecanismo de "mimetismo molecular", basado en la similitud estructural entre las proteínas del VS y la mielina. La desmielinización causada por la enfermedad, produce clínicamente ataxia, trastornos motores y sensitivos y alteraciones mentales (55).

Luego de superada la infección viral, la persona adquiere inmunidad de por vida contra el virus; paradójicamente puede sufrir una depresión inmunológica transitoria y profunda que puede durar hasta dos años, y aumenta el riesgo de padecer infecciones oportunistas y eleva el riesgo de muerte (56).

En la fase aguda de la enfermedad, el VS induce una linfopenia. Tanto las células B como las T, circulante y de los tejidos linfoides disminuyen de forma importante. El pico de células de tejidos linfoides infectadas por el virus, coincide con la máxima viremia en el animal experimental y rápidamente es seguida por el agotamiento de las células B en los centros germinales (46). La infección induce una fase efectora expansiva que conduce la depuración del virus en las células infectadas, mediante células T citotóxicas (57) y seguidamente una inmunidad específica de por vida.

Depuración del virus y depresión Inmunológica temporal

Luego de la depuración del virus, el número de linfocitos se normaliza aproximadamente una semana, no así la supresión inmunológica que persiste por semanas y hasta dos años, cuyo mecanismo de producción no se ha aclarado y ninguna de la hipótesis ha resuelto la paradoja de inmunosupresión y alta susceptibilidad a infecciones coincidiendo con una fuerte respuesta inmune específica contra el VS. Recientemente, se ha propuesto la hipótesis de una infección preferencial y subsecuente depresión mediada inmunológicamente de células CD 150, células de memoria T y células B, que producen una "amnesia inmunológica" (46, 58, 59).

VIII. Diagnóstico microbiológico (36,61)

Diagnóstico serológico

El diagnóstico se basa en la detección de la inmunoglobulina M (IgM) específica del virus del sarampión en una sola muestra de suero o fluido oral. Las pruebas ELISA de IgM son más sensibles entre los 4 y 28 días de iniciado el exantema, una muestra sérica única obtenida en el primer

contacto con el sistema de atención de salud, en los primeros 28 días de iniciada la enfermedad, se considera adecuada para la vigilancia del sarampión. La OMS recomienda que los laboratorios comuniquen los resultados de la prueba de IgM de los casos endémicos, en un máximo de 7 días después de la recepción de las muestras.

Aislamiento viral

Aislamiento del virus salvaje del sarampión de una muestra clínica (no se realiza en forma sistemática con fines diagnósticos, pues su sensibilidad es inferior a la de las técnicas serológicas. Se recomienda que las muestras clínicas (hisopados nasofaríngeos o de garganta, aspirados nasales o 10 a 50 ml de orina) destinadas al aislamiento viral del sarampión se obtengan tan pronto como sea posible después de la aparición del exantema.

El suero debe almacenarse entre 4°C y 8°C hasta su envío o durante un máximo de 7 días. Cuando se conservan durante períodos más largos, las muestras de suero deben congelarse a -20°C o menos y transportarse al laboratorio de análisis sobre un bloque refrigerante congelado.

Diagnóstico molecular PCR-TR (Reacción en cadena polimerasa en tiempo real):

La investigación molecular para propósitos de genotipificación se realiza mediante la recogida de hisopados de garganta y / o muestras de orina. La genotipificación se utiliza para confirmar el origen de un brote y para excluir la circulación endémica, y es la única forma de distinguir las cepas vacunales de la cepa salvaje. La cepa vacunal contiene genotipo A, el cual no se encuentra en circulación. La caracterización molecular de los virus del sarampión es un componente importante de la vigilancia, ya que proporciona un método de determinación del origen geográfico y de rastreo de las vías de transmisión de un virus.

IX. Tratamiento, prevención, medidas generales ante un caso y vigilancia epidemiológica del sarampión

Tratamiento:

La mayoría de los casos de sarampión se curan de manera natural sin requerir tratamiento de antivirales pues no existe tratamiento antiviral específico, su curso natural es la remisión espontánea. La principal terapéutica para el sarampión no complicado es de cuidados generales y sostén.

Cuidados generales y de sostén:

Descanso en cama durante el período agudo febril, y durante la erupción. Dieta blanda y muchos líquidos a tolerancia. Puede realizar actividades de poco esfuerzo dentro de la habitación a voluntad; ver televisión, jugar computadora o aparatos digitales, y lectura.

En casos de mucha mucosidad nasal (coriza/ rinorrea) se puede aplicar vaselina en las fosas nasales para evitar lesiones. Para la conjuntivitis se deben hacer enjuagues abundantes con agua natural y gotas estériles. En caso de sospecha de síntomas oculares se debe consultar al oftalmólogo. En caso de fotofobia, mantener el cuarto a media luz, cerrando cortinas para evitar la luz solar directa en los ojos.

Para la cefalea y el malestar general se recomienda el uso de analgésicos como el acetaminofén, paracetamol o ibuprofeno en dosis de acuerdo al peso en los niños. En casos de diarreas aumentar la ingesta de líquidos y dieta blanda con generosidad.

Los niños deben recibir dos dosis de suplementos de vitamina A con un intervalo de 24 horas entre ambas; incluso en los niños bien nutridos, previenen lesiones oculares e incluso la ceguera. Estudios epidemiológicos han demostrado que reducen la mortalidad por sarampión hasta en un 50% en poblaciones más vulnerables por déficits de alimentación o en desnutridos (1).

Las principales complicaciones bacterianas que requieren tratamiento temprano con antimicrobianos son las otitis medias, las neumonías, bronquiolitis y laringo-traqueítis obstructivas. En la mayoría de estos casos es requerida la hospitalización. En los casos graves se recomienda el ingreso a las unidades de terapia intensiva. En caso de encefalitis el principal tratamiento es sintomático y sostén. En caso de crisis convulsivas tratamiento con diazepam, barbitúricos, y en algunos casos más severos se plantea la necesidad del uso de corticosteroides.

Prevención:

La medida más efectiva para prevenir el sarampión es la vacunación infantil masiva, con altas coberturas vacunales óptimas por arriba de 95% con la segunda dosis. Venezuela se ha mantenido con coberturas vacunales entre 80-90% para la 1ra dosis; y, coberturas aún más bajas (<50%) para la segunda dosis, lo cual trae como consecuencia grandes cohortes de niños susceptibles con riesgo inminente de brotes y epidemia.

Profilaxia post-exposición

La administración de la vacuna contra el sarampión post-exposición en un individuo que no haya sido vacunado previo, o dudas acerca de su estado inmune, se aplica dentro de las 72 horas siguientes. También la administración de inmunoglobulina IG hasta 6 días después de la exposición, puede proveer protección o modificar el cuadro clínico de la enfermedad.

Personas con riesgo de enfermedad grave y complicaciones por sarampión como lactantes menores de 1 año. Mujeres embarazadas sin inmunidad, y personas inmunosuprimidas severas, se recomienda recibir IgG intramuscular o endovenosa. En el caso de los niños de 6 meses a 11 meses, la vacuna puede ser administrada en lugar de IgG, dentro de las 72 horas de exposición. No se aconseja usar la IgG para control de brotes (61).

Personal de salud sin inmunidad para sarampión debe recibir la vacuna y IG, y ser retirado del área de trabajo hasta 21 días después por riesgo de ser transmisor (62).

Vacuna contra el sarampión (63)

Vacunas de cepas vivas atenuados del virus de sarampión Edmonston-Zagreb. Los virus se propagan en las células diploides humanas (CDH), la vacuna es liofilizada y está provista con diluyente. La vacuna puede ser segura y eficazmente administrada simultáneamente con las vacunas DTP, DT, TT, Td, BCG, vacuna antipoliomielitis (OPV e IPV), Haemophilus influenzae tipo B y la vacuna contra la Fiebre Amarilla y suplementos de Vitamina A.

El Ministerio del Poder Popular para la Salud importa la vacuna fabricada por el laboratorio Serum Institute of India LTD de la India. Se prepara la vacuna de sarampión con vacunas contra la rubéola y la parotiditis o solo con la de rubéola. Preparadas con cepas vivas, atenuadas del virus de parotiditis Leningrad-Zagreb (L-Z) y virus de rubéola Wistar RA 27/3.

La vacuna debe ser reconstituida únicamente con el diluyente entero provisto (agua estéril para inyección) usando jeringa y aguja estériles. Al sacudir suavemente la pastilla seca, ésta se disuelve fácilmente. El diluyente provisto por el fabricante ha sido formulado especialmente para el uso con la vacuna, no se debe usar otros diluyentes o soluciones estériles, que pueden reaccionar con la vacuna. El diluyente y la vacuna reconstituida deben examinarse visualmente para averiguar cualquiera materia o partícula y/o variación de sus aspectos físicos antes de la

administración. En caso de que se observe uno u otro, debe desecharse el diluyente o la vacuna reconstituida.

La vacuna debe ser usada inmediatamente después de la reconstitución. Una dosis única de 0,5ml debe ser administrada mediante la inyección profunda subcutánea, en el aspecto antero lateral del muslo superior en bebés y en la parte superior del brazo en niños mayores. Si no se utiliza la vacuna inmediatamente se la debe guardar en la oscuridad a 2- 8°C por no más de 6 horas. Cada dosis humana al ser reconstituida en un volumen de 0,5ml contiene no menos de 1.000 DICC50 de partículas del virus de sarampión. SOLO USAR la vacuna, siempre y cuando no se haya sobrepasado la fecha de caducidad.

Tiene una eficacia de 95% a los 12 meses de edad y de 98% a los 15 meses de edad, se debe aplicar una segunda dosis antes de los siete años, con un intervalo mínimo de 1 mes entre vacunas después de los 15 meses de edad. Se recomienda una tercera dosis en la pubertad (entre los 10 y 12 años de edad). Su duración de inmunogenicidad es para toda la vida. El esquema son dos dosis, generalmente en presentaciones combinadas, la bivalente viral con rubéola y la trivalente viral con rubéola y parotiditis.

La vacuna de sarampión como único antígeno no se encuentra disponible en nuestro país, las presentaciones son trivalente y bivalente. Se prepara la vacuna de sarampión con vacunas contra la rubéola y la parotiditis o solo con la de rubéola. Las cepas vivas, atenuadas del virus de parotiditis Leningrad-Zagreb (L-Z) y virus de rubéola Wistar RA 27/3. Cada dosis humana al ser reconstituida en un volumen de 0,5ml contiene no menos de 5.000 DICC50 del virus de parotiditis y 1.000 DICC50 del virus de rubéola. El virus de parotiditis se cultiva en fibroblastos de polluelos de huevos, libre de patógenos específicos (SPF por sus siglas en inglés).

Todas las personas que nacieron después de 1959 deben tener su certificado de vacunación con al menos una dosis de trivalente viral (SRP) u otra evidencia de inmunidad contra el sarampión, como las pruebas serológicas. En caso contrario deben recibir dos dosis de la vacuna con intervalo de al menos 28 días. Ante la duda de la vacunación previa, es recomendado el inicio de las 2 dosis correspondientes. El sarampión es una enfermedad con miras a la erradicación global.

Reacciones adversas a la vacunación contra sarampión:

Se puede presentar dolor y sensibilidad en el sitio de la inyección las primeras 72 horas después de la aplicación. Fiebre leve hasta en 15%

de los vacunados, aparece después de 7 días a 12 días y persiste durante 1-2 días. Puede ocurrir erupción–hasta en 2 % de vacunados, normalmente empezando a los 7-10 días por poco tiempo.

La ocurrencia de encefalitis después de la vacunación contra el sarampión es muy rara, aproximadamente un caso en un millón de dosis administradas, aunque no se haya comprobado una relación causal.

Contraindicaciones y advertencias.

No vacunar a embarazadas y siempre advertir a las mujeres que no deben quedar embarazadas en los próximos 30 días, por tratarse de un riesgo potencial de vacuna con virus vivos atenuados. Los inmunosuprimidos severos deben evitar la administración de la vacunas, en caso de pacientes con VIH positivo asintomático pueden recibir la vacuna, al igual que las personas que hayan recibido su tratamiento para cáncer o trasplantados, una vez que han recuperado su respuesta inmunológica, seguir los protocolos.

En caso de un evento de anafilaxia aguda se debe tener a la mano adrenalina para su inmediato tratamiento del choque. Son eventos muy raros pero hay que estar preparados en el acto vacunal.

Medidas generales ante un caso sospechoso o confirmado de sarampión:

Todo paciente sospechoso de sarampión debe ser evaluado y asistido por personal médico, y pasar por el protocolo para confirmar o descartar la infección.

Ante todo paciente con sarampión o caso sospechoso, se debe aislar para evitar cualquier contacto con secreciones infectantes vía transmisión directa o indirecta, por vía aérea o fómites de otras personas, familiares, amigos o personal de salud.

El personal de salud y auxiliar, incluyendo los voluntarios que atiendan casos de sarampión o sospechosos, deben estar vacunados, además de cumplir con las normas de higiene de las manos y equipos de protección personal para la manipulación del enfermo, sus pertenencias y área de descanso.

Vigilancia epidemiológica (64)

La vigilancia del sarampión es de alta prioridad por encontrarnos en fase de erradicación, por lo tanto es fundamental que sea vigilancia activa que incorpore lo siguiente:

- Notificación semanal de casos sospechosos
- Búsqueda activa periódica
- Todo caso sospechoso debe ser investigado durante las primeras 48 horas después de la notificación.

SARAMPIÓN SOSPECHA (B05)

El programa de erradicación del Sarampión tiene las siguientes definiciones:

CASO SOSPECHOSO SARAMPIÓN: toda persona que presenta fiebre y exantema maculo-papular, acompañado por una o más de las siguientes manifestaciones: tos, coriza, conjuntivitis.

CASO CONFIRMADO POR LABORATORIO: es un caso sospechoso de sarampión confirmado por laboratorio o vinculado epidemiológicamente a otro caso confirmado por laboratorio.

CASO CONFIRMADO CLÍNICAMENTE: es un caso sospechoso que no se ha investigado adecuadamente.

Según la fuente de infección, los casos confirmados se deben clasificar además en una de estas tres categorías mutuamente excluyentes:

CASO IMPORTADO DE SARAMPIÓN: es un caso confirmado que, según las pruebas epidemiológicas o virológicas, estuvo expuesto al virus fuera del Continente Americano durante los 7 a 21 días anteriores al inicio del exantema. En el caso de la rubéola, este plazo es de 12 a 23 días.

CASO RELACIONADO CON IMPORTACIÓN: es un caso confirmado que, según las pruebas epidemiológicas o virológicas, estuvo expuesto localmente al virus y forma parte de una cadena de transmisión iniciada por un caso importado.

CASO CON FUENTE DE INFECCIÓN DESCONOCIDA: es un caso confirmado en el que no se pudo detectar la fuente de infección.

CASO DESCARTADO: es un caso sospechoso que ha sido objeto de una investigación completa, incluida la obtención a tiempo de una muestra de sangre, pero que no presenta pruebas serológicas que confirmen una infección por el virus del sarampión o la rubéola.

X. Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Sarampión. Nota descriptiva. Julio de 2017. Consultada el 3-9-2017. Disponible en:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/es/>

2. Coughlin, M. M., Beck, A. S., Bankamp, B., & Rota, P. A. Perspective on Global Measles Epidemiology and Control and the Role of Novel. Vaccination Strategies. *Viruses*. 2017. 9(1), 11. <http://doi.org/10.3390/v9010011>
3. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP) MMWR Recomm Rep. 2013;62:1–34
4. Ge, Y.-L., Zhai, X.-W., Zhu, Y.-F., Wang, X.-S., Xia, A.-M., Li, Y.-F., & Zeng, M. Measles Outbreak in Pediatric Hematology and Oncology Patients in Shanghai, 2015. *Chinese Medical Journal*, 2017. 130(11), 1320–1326. <http://doi.org/10.4103/0366-6999.206358>
5. 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 Apr;58(8):1086–92. doi: 10.1093/cid/ciu037.
6. Manning, L., Laman, M., Edoni, H., Mueller, I., Karunajeewa, H. A., Smith, D., ... Davis, T. M. E. Subacute Sclerosing Panencephalitis in Papua New Guinean Children: The Cost of Continuing Inadequate Measles Vaccine Coverage. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2011 . 5(1), e932. <http://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000932>
7. Organización Panamericana de la Salud. Eliminación del sarampión de las Américas. 55· Consejo Directivo. Septiembre de 2016. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12526%3Ameasles-elimination-in-the-americas&catid=6648%3Afact-sheets&Itemid=40721&lang=es
8. Oletta López JF. Carvajal AC, Walter C, Orihuela AR, Pulido P, Godoy O y col. Sociedad Venezolana de Salud Pública. Red Defendamos la Epidemiología Nacional Cuarta Alerta sobre sarampión. Se expande y aumenta rápidamente la epidemia de sarampión. Datos del 1 de julio hasta el 19 de septiembre de 2017. 23 de Septiembre. De 2017.
9. Oletta López JF. Carvajal AC. Casos de sarampión y coberturas de vacunación. Venezuela. Sociedad Venezolana de Salud Pública. Red Defendamos la Epidemiología Nacional. Publicación adelantada. 1980-2016. 2 de septiembre de 2017.
10. Shakoob, S., Mir, F., Zaidi, A. K. M., & Zafar, A. Hospital preparedness in community measles outbreaks—challenges and recommendations for low-resource settings. *Emerging Health Threats Journal*, (2015). 8,10. <http://doi.org/10.3402/ehth.v8.24173>
11. ECDC. Epidemiological update. Measles –monitoring European outbreaks, 15 September 2017. Consultado el 20 de septiembre de 2017. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-measles-monitoring-european-outbreaks-15-september-2017>

12. Sarampión en Venezuela . Torres J, Suárez JA,. Naranjo L, Torres Viera C.(2002).
Disponible en:
<http://caibco.ucv.ve/caibco/vitae/VitaeOnce/Articulos/Infectologia/Sarampion/ArchivosHTML/Sarampion.pdf>
13. Hernández J R. Lucha contra el sarampión en Venezuela. Revisión histórica. INHRR [Internet]. 2006 Dic [citado 2017 Sep 03] ; 37(2): 55-61. Disponible en:
http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-04772006000200009&lng=es
14. Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. *Anuarios de epidemiología y estadística vital*. Años 1963-1967.
15. Organización Mundial de la Salud-IVB. database. Disponible en:
http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries
consultado el 3/9/2017
16. Organización Panamericana de la Salud. Boletín Informativo PAI. Programa Ampliado de Inmunización en las Américas, Año XXIV (1); 2002.
17. Ministerio de Salud y Desarrollo Social, Dirección de Epidemiología y Análisis Estratégico, *Boletín Epidemiológico Semanal*, año 55, Semana Epidemiológica N° 25, período del 18 de junio al 24 de junio de 2006.
18. Rísquez A, Oletta López JF, Carvajal AC, Peña S. Sarampión importado. Alerta Epidemiológica N° 232, Red de Sociedades Científicas Médicas de Venezuela. 2 de mayo de 2012.
19. Organización Panamericana de la Salud. Boletín Semanal de Sarampión-Rubeola, N° 11, del año 2012.
20. WHO-UNICEF. Coverage Estimates 1990-2010, Jul 2011. Immunization coverage with measles-containing vaccines in infants, 2010.
21. MPPS. Memoria y Cuenta, año 2010. Caracas, 2011.
22. MPPS. Memoria y Cuenta, año 2011. Caracas, 2012.
23. Organización Panamericana de la Salud. Alerta Epidemiológica. Brotes de Sarampión en países de Europa. Implicaciones para las Américas. 4 de mayo de 2017. Disponible en:
[:http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=39842&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=39842&lang=es)
24. World Health Organization. WHO EpiBrief. No. 01/2017. [Internet]. [Consultado el 1 de mayo del 2017]. Disponible en:
http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/337464/EpiBrief_1_2017_EN.pdf
25. Organización Panamericana de la Salud. Venezuela. Venezuela recibe certificado por la eliminación de sarampión, rubeola y síndrome de rubeola congénita. 16 de diciembre, 2016 Disponible en:
http://www.paho.org/ven/index.php?option=com_content&view=article&id=274:venezuela-recibe-certificado-por-la-eliminacion-de-sarampion-rubeola-y-sindrome-de-rubeola-congenita&Itemid=215

26. Wadl, M., Siedler, A., Krämer, W., Haindl, M. E., Gebrande, S., Krenn-Lanzl, I., ... Hautmann, W. (2011). Measles transmission from an anthroposophic community to the general population, Germany 2008. *BMC Public Health*, *11*, 474. <http://doi.org/10.1186/1471-2458-11-474>
27. Majumder MS, Cohn EL, Mekar SR, Huston JE, Brownstein JS .Substandard vaccination compliance and the 2015 measles outbreak. *JAMA Pediatr.* 2015 May; *169*(5):494-5.
28. Furuse, Y., & Oshitani, H. Global Transmission Dynamics of Measles in the Measles Elimination Era. *Viruses*, 2017 . *9*(4), 82. <http://doi.org/10.3390/v9040082>
29. Thompson, K.M. Evolution and use of dynamic transmission models for measles and rubella risk and policy analysis. *Risk Anal.* 2016, *36*, 1383–1403.
30. CDC. Genetic Analysis of Measles Viruses. Consultada el 24 de septiembre de 2017. Disponible en: <https://www.cdc.gov/measles/labtools/genetic-analysis.html>
31. WHO. Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire 15 december 2006, 81st year / 15 décembre 2006, 81e Année No. 51/52, 2006, 81, 469–480. Consultada el 23 de septiembre de 2017. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2006/wer815152.pdf>
32. MMWR. Progress Toward Regional Measles Elimination — Worldwide, 2000–2015. *Weekly* / November 11, 2016 / *65*(44);1228–1233. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6544a6.htm>
33. Gershon A A, Measles virus Principles and practice of Infectious diseases. Mandell, Douglas and Bennets. Edit Churchill Livingstone. Fourth Edition. 1995. 1519-1526
34. Premaratna, R., Luke, N., Perera, H., Gunathilake, M., Amarasena, P., & Chandrasena, T. G. A. N. . Sporadic cases of adult measles: a research article. 2017.*BMC Research Notes*, *10*, 38. <http://doi.org/10.1186/s13104-017-2374-6>
35. Karakeçili F, Akın H, Çıkman A, Özçiçek F, Kalkan A. Measles outbreak in the adult age group: evaluation of 28 cases. *Mikrobiyol Bul.* 2016 Jan; *50*(1):112-21.
36. Manual de la OMS para los procedimientos diagnósticos de laboratorio para infecciones por los virus del sarampión y de la rubéola. 2006 .
37. Antona, D., Lévy-Bruhl, D., Baudon, C., Freymuth, F., Lamy, M., Maine, C., ... Parent du Chatelet, I. (2013). Measles Elimination Efforts and 2008–2011 Outbreak, France. *Emerging Infectious Diseases*, *19*(3), 357–364. <http://doi.org/10.3201/eid1903.121360>
38. Rafat, C., Klouche, K., Ricard, J.-D., Messika, J., Roch, A., Machado, S., ... Gaudry, S. Severe Measles Infection: The Spectrum of Disease in 36 Critically Ill Adult Patients. *Medicine*, 2013 . *92*(5), 257–272. <http://doi.org/10.1097/MD.0b013e3182a713c2>
39. Kaplan LJ , Daum RS, Smaron M, McCarthy CA. Severe measles in immunocompromised patients. *JAMA.* 1992 Mar 4; *267*(9):1237-41.

40. Ogbuanu IU¹, Zeko S, Chu SY, Murooua C, Gerber S, De Wee R et al. Clin Infect Dis. 2014 Apr;58(8):1086-92. doi: 10.1093/cid/ciu037. Maternal, fetal, and neonatal outcomes associated with measles during pregnancy: Namibia, 2009-2010.
41. Rasmussen SA, Jamieson DJ. What Obstetric Health Care Providers Need to Know About Measles and Pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2015;126(1):163-170.
42. Ali ME, Albar HM. Measles in pregnancy: maternal morbidity and perinatal outcome. *Int J Gynaecol Obstet*. 1997;59:109–113
43. De Vries RD, Mesman AW, Geijtenbeek TB, Duprex WP, de Swart RL. The pathogenesis of measles. *Curr Opin Virol*. 2012 Jun;2(3):248-55. doi: 10.1016/j.coviro.2012.03.005. Epub 2012 Apr 5.
44. De Vries R.D., Duprex W.P., de Swart R.L. Morbillivirus infections: An introduction. *Viruses*. 2015;7:699–706. doi: 10.3390/v7020699.
45. De Swart R.L., Ludlow M., de Witte L., Yanagi Y., van Amerongen G., McQuaid S., Yuksel S., Geijtenbeek T.B., Duprex W.P., Osterhaus A.D. Predominant infection of CD150⁺ lymphocytes and dendritic cells during measles virus infection of macaques. *PLoS Pathog*. 2007;3:210 doi: 10.1371/journal.ppat.0030178.
46. De Vries R.D., McQuaid S., van Amerongen G., Yuksel S., Verburgh R.J., Osterhaus A.D., Duprex W.P., de Swart R.L. Measles immune suppression: Lessons from the macaque model. *PLoS Pathog*. 2012;8:210 doi: 10.1371/journal.ppat.1002885.
47. De Witte L., de Vries R.D., van der Vlist M., Yuksel S., Litjens M., de Swart R.L., Geijtenbeek T.B. DC-SIGN and CD150 have distinct roles in transmission of measles virus from dendritic cells to T-lymphocytes. *PLoS Pathog*. 2008;4:210 doi: 10.1371/journal.ppat.1000049.
48. Ludlow M., Rennick L.J., Sarlang S., Skibinski G., McQuaid S., Moore T., de Swart R.L., Duprex W.P. Wild-type measles virus infection of primary epithelial cells occurs via the basolateral surface without syncytium formation or release of infectious virus. *J. Gen. Virol*. 2010;91:971–979. doi: 10.1099/vir.0.016428-0.
49. Seo K.Y., Han S.J., Cha H.R., Seo S.U., Song J.H., Chung S.H., Kweon M.N. Eye mucosa: An efficient vaccine delivery route for inducing protective immunity. *J. Immunol*. 2010;185:3610–3619. doi: 10.4049/jimmunol.1000680.
50. Koethe S., Avota E., Schneider-Schaulies S. Measles virus transmission from dendritic cells to T cells: Formation of synapse-like interfaces concentrating viral and cellular components. *J. Virol*. 2012;86:9773–9781. doi: 10.1128/JVI.00458-12.
51. Ludlow M., Allen I., Schneider-Schaulies J. Systemic spread of measles virus: Overcoming the epithelial and endothelial barriers. *Thromb. Haemost*. 2009;102:1050–1056. doi: 10.1160/TH09-03-0202.
52. Dittmar S., Harms H., Runkler N., Maisner A., Kim K.S., Schneider-Schaulies J. Measles virus-induced block of transendothelial migration of T lymphocytes and infection-mediated virus spread across endothelial cell barriers. *J. Virol*. 2008;82:11273–11282. doi: 10.1128/JVI.00775-08.

53. Friedman H.M. Infection of endothelial cells by common human viruses. *Rev. Infect. Dis.* 1989;11:S700–S704. doi: 10.1093/clinids/11.Supplement_4.S700.
54. Takahashi H., Umino Y., Sato T.A., Kohama T., Ikeda Y., Iijima M., Fujisawa R. Detection and comparison of viral antigens in measles and rubella rashes. *Clin. Infect. Dis.* 1996;22:36–39. doi: 10.1093/clinids/22.1.36.
55. Griffin D.E. Measles virus and the nervous system. *Handb. Clin. Neurol.* 2014;123:577–590.
56. Mina M.J., Metcalf C.J., de Swart R.L., Osterhaus A.D., Grenfell B.T. Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality. *Science.* 2015;348:694–699. doi: 10.1126/science.aaa3662
57. De Vries R.D., Yuksel S., Osterhaus A.D., de Swart R.L. Specific CD8⁺ T-lymphocytes control dissemination of measles virus. *Eur. J. Immunol.* 2010;40:388–395. doi: 10.1002/eji.200939949
58. Laksono, B.M Rory D. de Vries, R.D., Stephen McQuaid, S., Duprex W.P. and de Swart R.L. Measles virus host invasion and pathogenesis. *Viruses.* Aug; 8(8): 210. 2016. Published online 2016 Jul 28. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4997572/>
59. De Vries R.D., de Swart R.L. Measles immune suppression: Functional impairment or numbers game? *PLoS Pathog.* 2014;10:210 doi: 10.1371/journal.ppat.1004482.

60. Benamar, T., Tajounte, L., Alla, A., Khebba, F., Ahmed, H., Mulders, M. N., ... El Aouad, R. Real-Time PCR for Measles Virus Detection on Clinical Specimens with Negative IgM Result in Morocco. 2016 . *PLoS ONE*, 11(1), e0147154. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0147154>
61. CDC. Measles. For Health Care Professionals. Consultada el 20 de septiembre de 2017. Disponible en: <https://www.cdc.gov/measles/hcp/index.html>
62. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings . Consultada el 20 de septiembre de 2017. Disponible en: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/isolation/>
63. MMR vaccine. Serum Institute of India Limited. Enero 2014. Consultada el 26 de septiembre de 2017. Disponible en: <http://cdsco.nic.in/writereaddata/Serum%20Institute%20Measles%20vaccine%20%28Live%29.pdf>

64. MPPS. Dirección de vigilancia epidemiológica, Área 1. Epidemiología, Vigilancia epidemiológica. Definiciones epidemiológicas de casos. VRSC. Versión 2.0./Feb.2012