

## Consenso sarampión

Coordinadores: Francisco José Valery Márquez<sup>1</sup>, Rafael José Navas<sup>2</sup>

Integrantes: German Angeli<sup>3</sup>, Francisco Arocha<sup>4</sup>, Lady Casanova de Escalona<sup>5</sup>, Gabriela Di Clemente<sup>6</sup>, Diana López<sup>7</sup>, Lourdes Morillo<sup>8</sup>, Marlinka Moya<sup>8</sup>, Ivelisse Natera<sup>9</sup>, Carolyn Redondo<sup>10</sup>, María Viki Zabaleta<sup>11</sup>

<sup>1</sup> Adjunto Servicio de Infectología. Hospital Pediátrico "Dr. Elías Toro". <sup>2</sup> Pediatra Infectólogo. Adjunto II. Unidad de Infectología. Hospital Central de Maracay. Edo. Aragua. <sup>3</sup> Internista. Hospital Vargas. Caracas. Infectólogo HUC. Hospital Luis Ortega. Porlamar. <sup>4</sup> Médico Infectólogo. Hospital Regional de Copiapo. Atacama Chile. Director del Departamento de Medicina de la Universidad de Atacama Chile. <sup>5</sup> Pediatra Infectólogo. UC-CMGM. <sup>6</sup> Adjunto Servicio Infectología Pediátrica. Hospital Niños "J M de los Ríos" <sup>7</sup> Infectólogo Pediatra. <sup>8</sup> Adjunto Servicio Infectología Pediátrica. Hospital Niños "J M de los Ríos". <sup>9</sup> Infectólogo Pediatra. Profesor Titular de la UCV <sup>10</sup> Infectólogo de Adultos. HUC. Coordinadora de la Comisión de Inmunizaciones de la SVI. <sup>11</sup> Infectólogo Pediatra. Hospital Miguel Pérez Carreño.

### INTRODUCCIÓN

Aun cuando podría parecer una pérdida de tiempo la publicación de un Consenso acerca de una enfermedad que debería estar en el olvido; la cruda realidad de la salud en nuestro país nos ha dado una bofetada en la cara, trayendo de vuelta y con nuevos bríos una enfermedad que bien podría estar confinada a los libros de la historia de la medicina.

Según la Organización Mundial de la Salud OMS en 2015, hubo 134 200 muertes por sarampión en todo el mundo y alrededor de 367 muertes cada día o 15 muertes cada hora <sup>(1)</sup>. En los últimos años se ha observado la reemergencia del sarampión, especialmente en Europa, Asia y África (Figura 1) <sup>(2,3)</sup>.

A raíz de la última gran epidemia de sarampión en el país (35 708 casos / 124 muertes); para el año 1994, Venezuela se encontraba entre los países (OMS/OPS) que tomaron la firme determinación de erradicar dicha enfermedad de las Américas; e implementaron estrategias dirigidas a garantizar una alta inmunidad en la población hasta ese entonces susceptible <sup>(3)</sup>. A partir de ese momento, en Venezuela se presentaron varios brotes epidémicos; siendo el más importante el ocurrido en 2012 con 2 392 casos <sup>(4)</sup>.

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



Fuente: Shakoor, S et al, Emerging Health Threats Journal, 2015 (2)

Nota: Las zonas más oscuras indican un gran número de casos (> 1 000 casos) notificados por la OMS en 2013.

de la Salud (OPS) había declarado a Venezuela, territorio libre de sarampión, en diciembre de 2016; luego de haberlo hecho con las Américas en septiembre de 2016 <sup>(5,6)</sup>.

Sin embargo, desde finales de agosto del año 2017, comenzó un brote de la infección, con 88 casos sospechosos acumulados y 38 confirmados acumulados hasta el 19 de septiembre de 2017 <sup>(7)</sup>. Y lo que se inició el año pasado como un brote epidémico, hoy en día es una gran epidemia que se extiende por todo el territorio nacional; sin que las autoridades sanitarias del país hayan emitido el alerta epidemiológico que les corresponde.

## HISTORIA

El sarampión ha sido una de las enfermedades infectocontagiosas más importantes de la historia.

El primer escrito acerca del sarampión es acreditado a Rhazes, un médico persa del siglo X; probablemente influenciado a su vez por El Yahudi, un famoso médico hebreo quien había vivido 300 años antes que él. Rhazes es reconocido como la persona que logró diferenciar el sarampión de la viruela <sup>(8)</sup>.

El primer reporte de sarampión en América fue realizado por John Hall, describiendo una epidemia en Boston en 1657 <sup>(9)</sup>.

Las epidemias durante los siglos XVII y XVIII incluyeron personas de todas las edades, incluyendo neonatos. La reducción posterior de los intervalos epidémicos es atribuida a una mayor cantidad de embarcaciones más veloces cruzando el Atlántico. No es sino hasta el año 1846, cuando Panum realiza la primera descripción epidemiológica de la enfermedad a causa de una epidemia ocurrida en las Islas Faroe <sup>(10)</sup>.

El enantema patognomónico de la enfermedad fue descrito detalladamente por Koplik a finales de 1800; sin embargo, algunos consideran que John Quier (Jamaica) y Richard Hazeltine (Maine) lo describieron antes <sup>(9,11)</sup>.

Los esfuerzos por obtener una vacuna para la prevención de la enfermedad dieron sus primeros frutos en 1963 con el desarrollo de las primeras vacunas a virus inactivados y virus vivos atenuados <sup>(12,13)</sup>.

Antes de la introducción de la vacuna, el sarampión era una enfermedad "obligada" en la niñez, de tal manera que a los 20 años de edad más de 90 % de la población mundial ya la había padecido.

Entre los años 1963 y 1967, el sarampión causó un promedio 589 muertes anuales en Venezuela. Es una de las enfermedades infectocontagiosas que más muertes produjo en el grupo de 1 a 4 años de edad, en esa época.

Entre 2000 y 2015, la vacuna contra el sarampión evitó unos 20,3 millones de muertes, en América, lo que convierte a la vacuna en una de las mejores inversiones en salud pública. Ante los brotes de sarampión en curso, en las Américas, los países deberían redoblar esfuerzos para vacunar a sus poblaciones.

## VIRUS DEL SARAMPIÓN

En su estructura molecular tiene una nucleocápside helicoidal que alberga la molécula de ARN viral. La nucleocápside está cubierta por una membrana en la que se inserta la proteína de Fusión (F) que media la unión entre la membrana viral y celular, así como la penetración viral. Por su parte, la Hemaglutinina (H) interacciona con el dominio distal de los receptores CD150 o SLAMF, y CD46, permitiendo la absorción del virus por la célula <sup>(15)</sup>.

El ser humano constituye el único huésped del virus.

## EPIDEMIOLOGÍA

Aun cuando el comportamiento epidemiológico de la enfermedad ha sido siempre el mismo; los avances de la era posmoderna; han permitido conocer con mayor detalle el comportamiento endémico global de la enfermedad. Se sabe que causaba epidemias de grandes proporciones, cada dos o tres años, en países con baja cobertura vacunal.

Estudios de biología molecular y secuenciación han permitido definir ocho linajes del virus salvaje (A a la H) y dentro de ellos reconocer 23 genotipos (A, B1, B2, B3, C1, C2, D1, D2, D3, D4, D5, D6, D7, D8, D9, D10, E, F, G1, G2, G3, H1, y H2). La genotipificación, herramienta fundamental de la vigilancia epidemiológica promovida por la OMS, y parte del diagnóstico, permite analizar brotes epidémicos y determinar el origen autóctono o importado de un genotipo en particular <sup>(16)</sup>. Según cifras de la OMS, en los años 80, el sarampión causaba cerca de 2,6 millones de muertes en el orbe, y luego de intensas campañas de vacunación, en el año 2013 hubo registro de 145 700 muertes por sarampión en todo el mundo, lo que se traduce en 400 muertes por día y 16 por hora.

En los primeros meses de 2018 son 8 los países que han notificado casos confirmados: Antigua y Barbuda (1 caso), Brasil (8 casos), Canadá (3 casos), Estados Unidos de América (11 casos), Guatemala (1 caso), México (1 caso), Perú (1 caso) y Venezuela. Los casos notificados en Antigua y Barbuda y Guatemala corresponden a casos importados desde Reino Unido y Alemania, respectivamente.

En Brasil, actualmente se encuentra en curso un brote de sarampión en el municipio de Boa Vista, estado de Roraima, a causa de un caso de sarampión importado desde Venezuela y confirmado durante la semana epidemiológica (SE) 8 de 2018<sup>(17)</sup>. Hasta el 8 de marzo de 2018 se habían notificado 37 casos sospechosos de Sarampión (30 en el municipio de Boa Vista y 7 en el municipio de Pacaraima). De acuerdo con el análisis de laboratorio realizado por la Fundación Oswaldo Cruz (Fiocruz/RJ), el genotipo identificado en 5 casos confirmados es el D8, idéntico al identificado en Venezuela en 2017. Por ello, se realizó una campaña de vacunación selectiva contra sarampión, entre el 10 de marzo y el 10 de abril de 2018, a fin de inmunizar a la población susceptible de 6 meses a 49 años de edad del estado de Roraima e inmigrantes venezolanos<sup>(18)</sup>.

En México, en la SE 7 de 2018 se identificó un caso probable de sarampión importado que corresponde a una mujer de 38 años de edad, residente de Tijuana, Baja California. La persona es un contacto de un caso confirmado de sarampión identificado en un vuelo internacional y sobre el cual fueron alertadas las autoridades de Salud Pública de México. El caso fue confirmado mediante prueba molecular de RT-PCR en tiempo real; el análisis filogenético realizado caracterizó al virus como genotipo B3.

En Perú, en la SE 9 de 2018, el Instituto Nacional de Salud confirmó un caso de sarampión, correspondiente a un varón de 46 años de edad, residente del Distrito de Callao.

Según datos de OPS/OMS, en Venezuela, desde la confirmación del primer caso de sarampión en la SE 26 de 2017 y hasta la SE 19 de 2018 se detectaron 1 495 casos, de los cuales 1 008 fueron confirmados. De ellos, aproximadamente 523 casos corresponden a la Región Capital. El mayor número de casos se registró en la SE 38 de 2017 y la SE 17 de 2018. El 82 % de los casos, inicialmente confirmados, se registraron en el Estado Bolívar; aunque también se notificaron casos en los estados Apure, Anzoátegui, Delta Amacuro, Distrito Capital, Miranda, Monagas, Vargas y Zulia. El municipio Caroní (Estado Bolívar) es el epicentro del brote. La diseminación del virus hacia otras áreas geográficas se explica, entre otros factores, por el elevado movimiento migratorio de la población, generado por la actividad económica formal e informal en torno a la actividad minera y comercial. La mayor tasa de incidencia de casos confirmados se ha observado en los menores de 5 años, seguido del grupo de 6 a 15 años.

En Venezuela; y luego de la gran epidemia del año 1994; ocurrió un brote durante el año 2000 en los Municipios Mara y Maracaibo del Estado Zulia<sup>(19)</sup>. Entre los años 2001 y 2002, ocurrió un nuevo brote de sarampión con 2 507 casos confirmados. Luego, entre los años 2006 y 2007, fueron identificados 110 nuevos casos<sup>(20,21)</sup>. Desde el año 2002 hasta 2016, solo en dos años, 2009 y 2015, se reportaron casos de sarampión, y se estima que el número de susceptibles acumulados desde entonces está cerca de un millón ciento cincuenta mil niños.

Los casos en Canadá y Estados Unidos son importados o asociados a importación, con excepción de un caso. El rango de edad de los 14 casos, es entre 8 meses y 29 años. Los genotipos identificados son D8, D4 y B3. Con relación a la situación epidemiológica del sarampión en la región europea, en 2017 se cuadruplicó el número de casos notificados con respecto al 2016.

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, incluidas tres muertes. De estos casos, 297 eran trabajadores de la salud. La mediana de edad es de 27 años; 88 % de los casos no recibieron vacunas, y el 7 % solo recibió una dosis de misma. Llama la atención el número elevado de trabajadores de salud con sarampión, lo cual podría deberse a la baja cobertura vacunal y al uso inadecuado de las precauciones estándar en la atención de estos pacientes<sup>(22)</sup>.

El último brote en Chile se produjo entre 2011 y 2015, en la Región Metropolitana. Se reportaron 10 casos todos importados y se controló en 2 meses, basados en la vacunación dirigida a todos los contactos identificados. No hubo fallecidos.

Países de otros continentes (China, Etiopía, India, Indonesia, la República Democrática Popular Lao, Mongolia, Filipinas, Nigeria, Sri Lanka, Sudan, Tailandia, y Vietnam, entre otros) también notificaron brotes de sarampión entre 2016 y 2017.

Ante las continuas importaciones del virus desde otras regiones del mundo y los brotes en curso en las Américas, la Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) insta a todos los Estados Miembros a: 1) Vacunar para mantener coberturas homogéneas del 95 % con la primera y segunda dosis de la vacuna contra sarampión, rubéola y parotiditis, 2) Fortalecer la vigilancia epidemiológica del sarampión para lograr la detección oportuna de todos los casos sospechosos y asegurar que las muestras se reciban en el laboratorio en el plazo de 5 días después de haber sido tomadas

y 3) Establecer mecanismos estandarizados para brindar una respuesta rápida frente a los casos importados de sarampión para evitar el restablecimiento de la transmisión endémica, a través de la activación de los grupos de respuesta rápida entrenados con este fin e implementando protocolos nacionales de respuesta rápida frente a los casos importados.

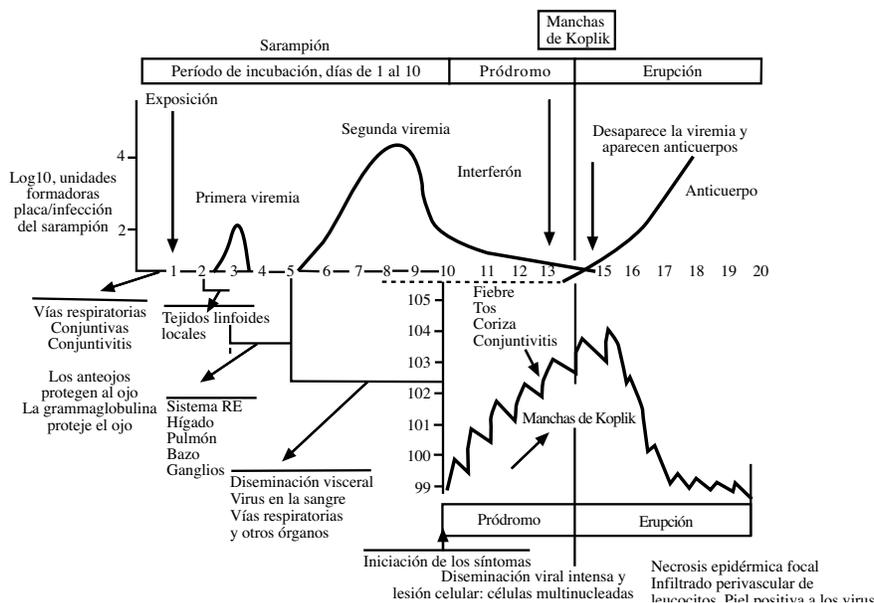
**PATOGENIA**

El virus del sarampión penetra e invade el epitelio respiratorio. En los leucocitos y en células del sistema retículo endotelial: timo, bazo, hígado, ganglios linfáticos, conjuntivas y pulmones, se produce multiplicación (**primera viremia**). En el aparato respiratorio, se produce invasión de toda la mucosa (**segunda viremia**) ocasionando todos los síntomas respiratorios: tos, coriza, bronquiolitis y neumonitis intersticial. Esto a su vez puede desencadenar una de las complicaciones más comunes: la neumonía bacteriana sobreagregada. Por vía respiratoria (aérea) el virus puede ser transmitido a otros individuos susceptibles. En el estudio histopatológico de piel o mucosas se aprecia áreas de necrosis en las células sincitiales con cuerpo de inclusión intranuclear. La aparición del exantema coincide con la elevación de los anticuerpos específicos tipo IgM e IgG. Durante la infección se activan los linfocitos T CD4 y CD8, pero en la etapa de recuperación se elevan las citocinas inmunosupresoras como la interleucina 4 <sup>(23)</sup>.

Es muy importante considerar que el concepto clásico que sugiere que el virus infecta las células del aparato respiratorio donde se replica; para afectar luego a los linfonodos regionales, y diseminarse a través de los monocitos durante la fase virémica, está siendo reevaluado con el descubrimiento de los receptores CD150.

La literatura describe tres proteínas virales: F, M y H. De estas proteínas, solo la F; insertada en la membrana que recubre la nucleocápside; induce la fusión viral con la membrana celular, con la posterior transcripción y replicación, que da origen a nuevas partículas virales que germinan fuera de la célula. La Hemaglutinina (H), por su parte, interacciona con el dominio distal de los receptores CD150 o SLAM; que se encuentran en la superficie de los timocitos, macrófagos y células dendríticas, linfocitos T y B; y con los receptores CD46, permitiendo la absorción del virus por la célula <sup>(24)</sup>.

Todo esto motiva hoy en día, nuevos cuestionamientos ya que ni las células epiteliales, ni los monocitos expresan CD150. En el modelo animal y a través de fluorescencia, se ha demostrado que las principales células foco de la replicación viral del sarampión son los linfocitos T y B (con receptores CD150) y que estos son quienes participan en la diseminación virémica en macacos; así entonces, esta gran afectación de linfocitos de memoria, se relacionaría con la inmunosupresión propia de esta enfermedad <sup>(25)</sup>.



Patogenia del Sarampión y reacción del huésped a esta infección. Carrada Bravo, T. Sarampión: Enfermedad milenaria: las nuevas estrategias. Historia natural, diagnóstico y manejo integral.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### Sarampión Típico

El período de incubación dura de 10 a 14 días, y usualmente es más largo en adultos que niños. La fase prodrómica aparece después del período de incubación hasta la aparición del exantema

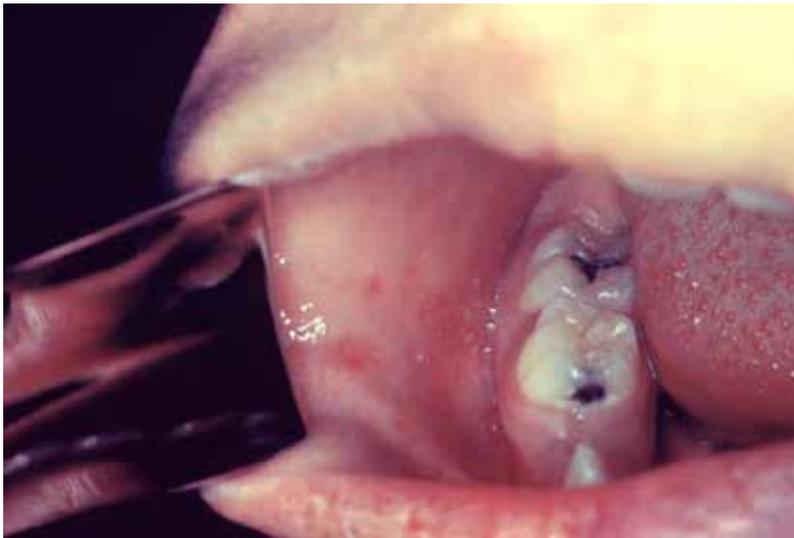
e incluye fiebre usualmente alta de 39-40°C, malestar general, anorexia, coriza, conjuntivitis que se caracteriza por lagrimeo severo y una línea marginal transversal de inyección conjuntival paralela a los párpados inferiores, rinitis, tos, faringitis y traqueítis.



Conjuntivitis con líneas marginales transversales de inyección conjuntival paralela a los párpados inferiores.  
(Fotos debidamente autorizadas por los representantes de los pacientes para su publicación).

Las lesiones en la mucosa bucal, manchas de Koplik, pueden ser visibles usualmente hacia el final de la fase prodrómica y antes de la aparición del exantema. Se trata de pápulas gris

blanquecinas sobre un fondo rojo localizadas en la mucosa geniana, frente a los molares inferiores, y que también pueden tomar la mucosa interna de los labios <sup>(26)</sup>.



Manchas de Koplick.  
(Fotos publicadas con autorización de los representantes de los pacientes).



Erupción eritematosa y máculopapular que gradualmente se hace confluyente, aparece primero detrás de las orejas y cara, para luego extenderse de forma centrífuga al tronco. Generalmente respeta la región palmo-plantar. (Fotos debidamente autorizadas por los representantes de los pacientes para su publicación).

Posteriormente comienza la erupción eritematosa y máculopapular que gradualmente se hace confluyente, aparece primero detrás de las orejas y cara, para luego extenderse de forma centrífuga al tronco y extremidades, pudiendo en ocasiones afectar las palmas y plantas <sup>(27)</sup>. Después de llegar al punto máximo se torna color marrón cobrizo, dura de 3 a 5 días y se desvanece de la misma manera que apareció con descamación de la piel (a excepción de palmas y plantas). En el sarampión, que no se ha complicado, comienza la recuperación clínica poco después de la aparición de la erupción.

### **Sarampión atípico**

Los pacientes que han recibido la vacunación, con la aplicación de la vacuna inactiva, a menudo tienen una clínica más leve y menos característica en comparación con aquellos que padecen el sarampión primario típico. Por lo tanto, puede pasar desapercibido o ser erróneamente diagnosticado. En este caso, el período prodrómico suele ser más corto; aproximadamente de 2 días; y puede haber fiebre y cefalea. Generalmente no hay coriza, conjuntivitis ni tos. El exantema inicia en la periferia, suele comprometer palmas, respeta miembros inferiores, puede ser urticariforme,

máculopapular e incluso hemorrágico vesicular. La infección es menos contagiosa que el sarampión primario <sup>(28)</sup>.

### Sarampión modificado

Se observa en personas con algún tipo de inmunidad pasiva, generalmente adquirida de manera artificial con la recepción de Inmunoglobulinas. Es una forma leve, los síntomas son variables, y aquellos considerados clásicos, pueden estar ausentes. El período de incubación es más largo, casi siempre 3 semanas de duración. Clínicamente es más benigno que el primario.

### Sarampión en pacientes inmunocomprometidos

Pueden no presentar el exantema, pero si desarrollar las complicaciones del sarampión, más comúnmente neumonía, neumonitis por células gigantes y encefalitis crónica.

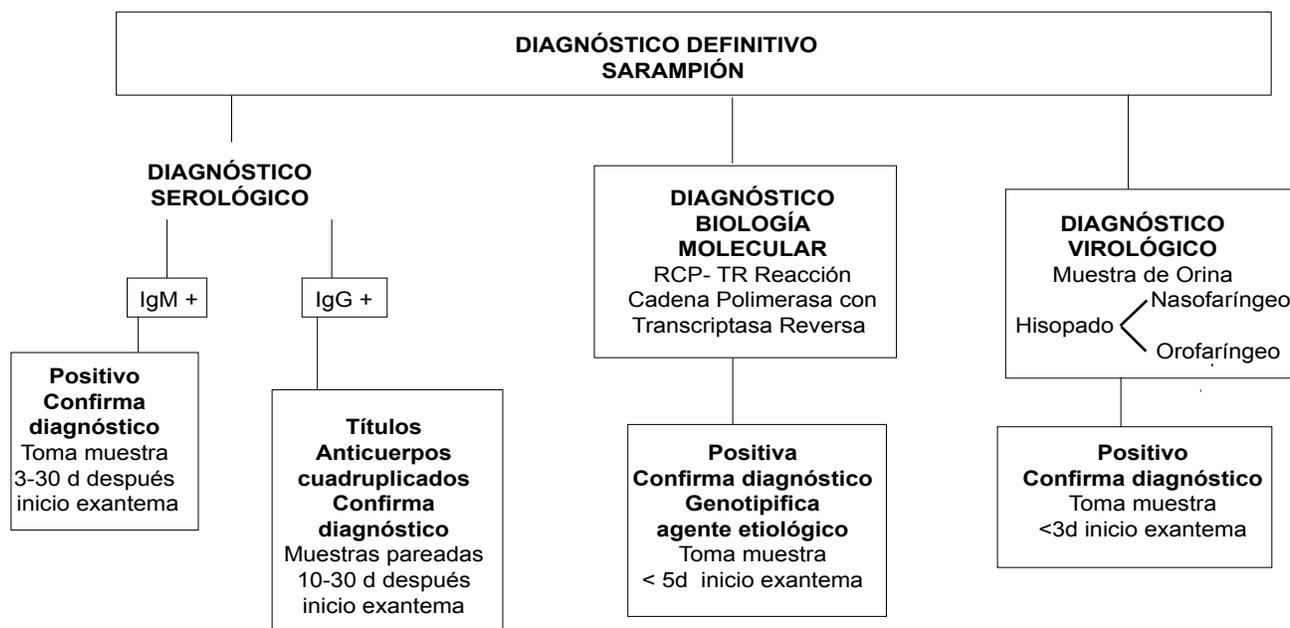
### COMPLICACIONES

Las complicaciones que más comúnmente se asocian al sarampión son las del tracto respiratorio; sin embargo, el virus puede afectar severamente otros órganos o sistemas <sup>(29-34)</sup>. Algunas de ellas son debidas al propio virus. Otras son ocasionadas por algunos microorganismos que forman parte de la flora habitual del tracto respiratorio y que aprovechan los daños ocasionados por el virus a nivel de la mucosa respiratoria, como puerta de entrada, para luego diseminarse por vía hematógica.

Pueden ser clasificadas de la siguiente manera:

1. Respiratorias
  - Neumonía bacteriana / Neumonía viral / Neumonitis intersticial.
  - Broquiolitis.
  - Otitis media aguda / Mastoiditis.
  - Laringitis / Laringotraqueitis / Laringotraqueobronquitis.
  - Traqueítis bacteriana.
2. Cardíacas
  - Miocarditis / Pericarditis.
3. Neurológicas
  - Meningoencefalitis.
  - Ataxia cerebelosa.
  - Mielitis / Neuritis.
  - Convulsiones / Epilepsia.
  - Hemiplejia / Paraplejia.
  - Retardo mental / Desórdenes mentales transitorios.
  - Sordera.
  - Encefalomielitis aguda diseminada.
  - Panencefalitis esclerosante subaguda
4. Otras
  - Úlcera corneal / Ceguera.
  - Apendicitis / Ileocolitis / Hepatitis / Glomerulonefritis.
  - Púrpura trombocitopénica.
  - Coagulación intravascular diseminada.
  - Síndrome de Stevens-Johnson.
  - Malformaciones congénitas / Abortos.

### DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO



Las personas que han recibido la vacuna del sarampión entre 8 días y 6 semanas antes de la obtención de la muestra, sin antecedentes de exposición dentro de la comunidad ni de viajes a zonas endémicas, no deberían ser sometidas a estudios serológicos.

Los anticuerpos de tipo IgM e IgG se producen durante la respuesta inmunitaria primaria y se pueden ser detectados en sangre pocos días después de la aparición del exantema. Usando ensayos sensibles como las pruebas inmunoenzimáticas por adsorción (ELISA) de IgM, el 90 % de casos de sarampión son positivos a los 3 días de iniciado el exantema <sup>(35)</sup>. Las concentraciones de anticuerpos IgM alcanzan su punto máximo después de 7 a 10 días para luego disminuir rápidamente. Rara vez son detectables después de 6 a 8 semanas. Las concentraciones de anticuerpos IgG alcanzan su punto máximo cerca de las 4 semanas y persisten mucho tiempo después de la infección. También se producen anticuerpos de tipo IgA sérica e IgA secretora <sup>(36)</sup>.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Considerando los síntomas cardinales del sarampión, este debe ser diferenciado de otras enfermedades <sup>(37-40)</sup> que cursan con:

**Fiebre y/o exantema:** Rubéola, escarlatina, herpesvirus, infección por Citomegalovirus, infección por virus de Epstein-Barr. Arbovirus: dengue, chikungunya, zika, mayaro. Otras: Estafilococemia, enfermedad de Kawasaki, eritema multiforme, leptospirosis. Misceláneas: Reacción alérgica, síndrome de Gianotti Crosti.

**Fiebre y/o síntomas respiratorios:** Infecciones por virus influenza, parainfluenza y Adenovirus. Infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*. **Fiebre y/o conjuntivitis:** Fiebre faringoconjuntival por Adenovirus.

A continuación se describen las características diferenciales de las patologías más comunes que se manifiestan con fiebre y exantema.

Cuadro Clínico*		Características del exantema
<b>Sarampión</b>	Pródromos de 4-5 días. Fiebre alta, tos, coriza, conjuntivitis, malestar general. MANCHAS DE KOPLIK.	Aparece en región retroauricular y cara. Luego tronco, extremidades (céfalo-caudal). Eritematoso, morbiliforme, maculopapular. Al aparecer la fiebre alcanza su mayor intensidad, para luego desaparecer. Ocasionalmente afecta palmas ni plantas. Luego, descamación furfurácea fina. <b>Duración 5 días.</b>
<b>Dengue</b>	Pródromos de 4-6 días. Artralgias, mialgias, dolor ocular, cefalea. No hay rinorrea.	Aparece 3-4 días después de la fiebre. Generalizado, maculopapular, petequial. Sin descamación. Puede acompañarse de hiperestesia y prurito.
<b>Escarlatina</b>	Duración: 12 a 14 horas. Fiebre alta, malestar general, cefalea. Puede acompañarse de vómitos.	Aparece en tórax. Raro en cara. Eritematoso, puntiforme y áspero (como lija). Palidez peribucal. Líneas en la zona de flexión. Descamación en láminas (piel de pescado) en palmas y plantas.
<b>Rubéola</b>	Sin prodromos Adenopatías cervicales. Mialgias y cefalea menos intensas que en el dengue.	Aparece 1-2 días después del inicio de los síntomas. Más intenso el segundo día. Desaparece a los 6 días Exantema discreto maculopapular, puntiforme, distribución difusa. Sin descamación.
<b>Exantema Súbito</b>	Duración: 3- 4 días. Fiebre alta e irritabilidad. Puede haber convulsiones.	Aparece en tórax al desaparecer la fiebre. Puede durar solo horas. Semejante a la rubéola.

\*En un paciente con sospecha de sarampión debe primar el criterio epidemiológico sobre el clínico

## TRATAMIENTO

### Generalidades

El curso natural de la enfermedad es la remisión espontánea, por tanto, la terapéutica para el sarampión no complicado está basada en la aplicación de cuidados generales y medidas de soporte:

- Tratamiento sintomático: Antipiréticos, AINES, gotas oftálmicas, antihistamínicos, descongestionantes nasales.
- Hidratación.
- Adecuado apoyo nutricional
- Reposo físico.
- Hospitalización: Asociada a la presencia de complicaciones moderadas o graves.

### Tratamiento específico

No se dispone de ningún tratamiento antiviral específico. El virus del sarampión es sensible *in vitro* a la Ribavirina, que se ha administrado por vía endovenosa o en aerosol para el tratamiento de niños inmunocomprometidos gravemente enfermos. Sin embargo, no se ha efectuado ningún estudio controlado, y la Ribavirina no está aprobada por la FDA para el tratamiento del sarampión.

Todos los niños diagnosticados con sarampión deberían recibir dos dosis a base de suplementos de Vitamina A con un intervalo de 24 horas entre ambas. La dosis debería repetirse a las 4 semanas en caso de niños con signos oftalmológicos asociados a hipovitaminosis A. Este tratamiento es eficaz para restaurar los niveles de dicha vitamina, que durante la enfermedad suelen estar por debajo de los límites de la normalidad, incluso en niños bien nutridos. Dicho tratamiento puede ayudar a prevenir las lesiones oculares y la ceguera. Por otra parte, se ha demostrado que los suplementos de Vitamina A logran reducir hasta en un 50 % la mortalidad debida al sarampión.

Las dosis de Vitamina A son las siguientes:  
DU de:

- 200 000 UI VO (>1 año).
- 100 000 UI VO (6 meses a 1 año).
- 50 000 UI VO (< 6 meses) <sup>(41)</sup>.

El sarampión puede ser grave en todos los grupos de edad. Sin embargo; los niños menores de 5 años, adultos mayores de 20 años, mujeres embarazadas y pacientes inmunosuprimidos son quienes tienen mayor probabilidad de sufrir complicaciones inherentes al virus <sup>(24)</sup>.

Algunos estudios sugieren el tratamiento de adultos con neumonitis severa y fallo respiratorio asociados al virus del sarampión con altas dosis de Vitamina A y Ribavirina endovenosa <sup>(42)</sup>.

### Tratamiento de las complicaciones bacterianas

Las complicaciones más comunes por sobreinfección bacteriana, son las respiratorias, entre ellas la otitis media aguda y la neumonía, siendo el microorganismo más frecuentemente involucrado el *Streptococcus pneumoniae* <sup>(24)</sup>.

Los esquemas de tratamiento dependerán de la edad del paciente, los probables patógenos involucrados y la posibilidad de resistencia bacteriana <sup>(43)</sup>.

Las opciones terapéuticas para el tratamiento de pacientes pediátricos que no poseen factores de riesgo para infecciones por *Streptococcus pneumoniae* resistente a Penicilina, son las siguientes:

#### 1. Tratamiento Ambulatorio:

- Amoxicilina/Clavulánico: 80-120 mg/kg/día VO TID (Dosis máxima 4 g/día). En caso de otitis media aguda puede utilizarse BID. (Edad < 5a o pacientes no inmunizados contra *Haemophilus influenzae* tipo b).
- Amoxicilina: 80-120 mg/kg/día VO TID. (Dosis máxima 4 g/día). En caso de otitis media aguda puede utilizarse BID. (Edad > 5a).

#### 2. Hospitalización:

- Ampicilina/Sulbactam: 100-200 mg/kg/día VEV QID (Dosis máxima 12 g/día). (Edad 3m-5a).
- Ceftriaxona: 50-75 mg/kg/día VEV OD (Dosis máxima 4 g/día) o Cefotaxima 100-200 mg/kg/día VEV QID (Dosis máxima 12 g/día) (Edad 3m-5a).
- Penicilina: 100 000-200 000 Ud/kg/día VEV c/4h (Dosis máxima 24 000 000 Ud/día). (Edad >5a).

En caso de factores de riesgo para *Streptococcus pneumoniae* resistente a Penicilina en pacientes pediátricos, las opciones terapéuticas son:

- Cefotaxima: 100-200 mg/kg/día VEV QID o TID (Dosis máxima 12 g/día). (Edad >3 m).
- Ceftriaxona: 50-75 mg/kg/día VEV BID u OD (Dosis máxima 4 g/día). (Edad > 3 m).
- Levofloxacina 10 mg/kg/día VEV OD (Dosis máxima 500 mg/día) (Edad >5a).

Con relación a los adultos, la terapéutica pudiese ser la siguiente <sup>(44)</sup>:

#### 1. Ambulatoria

- Adultos previamente sanos: Azitromicina 500 mg VO OD.
- Adultos con comorbilidades:
  - \* Levofloxacina 750 mg VO OD.
  - \* Amoxicilina 500 mg VO TID + Azitromicina 500 mg VO OD.

#### 2. Hospitalización

- Levofloxacina 750 mg VEV OD.
- Ceftriaxona 1 gr VEV OD + Claritromicina 500 mg VEV BID.

### 3. Hospitalización UCI

- Ceftriaxona 1 gr VEV OD + Claritromicina 500 mg VEV BID.
- Ceftriaxona 1 gr VEV OD + Levofloxacin 750 mg VEV OD.

## PREVENCIÓN

La manera más efectiva de prevenir el sarampión e interrumpir la transmisión es la vacunación masiva para lograr coberturas vacunales (mayor o igual de 95 %), con dos dosis.

En Venezuela las coberturas vacunales con la primera dosis alcanzan 78 %-92 % y con la segunda dosis no llegan a 50% con el consecuente incremento de la población susceptible y el riesgo de brotes epidémicos y epidemias. La población infantil representa el grupo más vulnerable <sup>(45)</sup>.

Para lograr **erradicar** el sarampión se debe lograr primero la **eliminación** del virus por área geográfica, lo que a su vez dependerá de la cobertura vacunal alcanzada en esa zona, del acúmulo de casos susceptibles inevitables por falla primaria de la vacuna (eficacia de la vacuna de 90 %-95 %); falla secundaria (existencia de anticuerpos maternos, pérdidas de anticuerpos en el tiempo...) y de la reintroducción del virus desde otras áreas geográficas.

Para ello, la OMS ha propuesto las siguientes campañas de vacunación con el objetivo de eliminar y luego erradicar el sarampión:

### **Campaña masiva de vacunación o de “puesta al día”**

El objetivo de esta campaña es la interrupción rápida de la transmisión por reducción de la circulación del virus salvaje.

¿Cuándo se debe realizar?

Por lo general, se realiza una sola vez.

¿A quiénes se debe vacunar?

En Venezuela se cumplió en el año 1994 vacunando a todos los niños entre 9 meses y 14 años logrando una cobertura del 98 %. En el año 2002, se vacunó a los menores de 34 años de edad.

### **Campaña de seguimiento**

El objetivo es mantener la interrupción de la transmisión del virus en una zona geográfica al vacunar el acúmulo inevitable de casos susceptibles por falla primaria o secundaria. Este acúmulo de casos susceptibles inevitables no debe superar a los nacidos vivos registrados de un país.

¿Cuándo se debe realizar?

Cada 3 o 4 años. En ese período se iguala la acumulación de casos susceptibles “inevitables” y

la cohorte de nacidos vivos registrados en un país.

¿A quiénes se debe vacunar?

Todo niño o niña de 1 a 4 años 11 meses y 29 días de edad, aunque ya estén vacunados o hayan tenido la enfermedad.

En Venezuela se realizaron campañas de seguimiento en el año 1998 y en el año 2001.

### **Campaña rutinaria de vacunación**

El objetivo es mantener en el tiempo la interrupción de la transmisión del virus.

¿Cuándo se debe realizar?

En forma continua

¿A quiénes se debe vacunar?

A todos los niños de 12 meses a 23 años de edad, teniendo como meta inmunizar el 95 % de cada cohorte de recién nacidos VIVOS REGISTRADOS POR AÑO.

### **Campaña de bloqueo**

El objetivo es controlar los brotes.

¿Cuándo se debe realizar?

Ante un aumento en el número de casos.

¿A quiénes se debe vacunar?

A los contactos susceptibles (no vacunados o con una sola dosis de antisarampionosa).

Ante un brote de sarampión, debe iniciarse las medidas para controlar la transmisión, recordando que enfermarán hasta un 90 % de las personas susceptibles que se expongan al virus. Estas medidas incluyen: el aislamiento respiratorio de las personas enfermas; las medidas de aislamiento respiratorio a todo contacto susceptible desde el día 5 al día 21 de la exposición; la administración de la vacuna o de la inmunoglobulina como medidas postexposición en la prevención o la modificación del curso de la enfermedad.

### **Otras definiciones**

**Alerta:** Un caso de esta enfermedad se considera alerta en Salud Pública.

**Brote:** En fase de eliminación del sarampión, a efectos de investigación e intervención, la aparición de un caso sospechoso se considera brote. A efectos de notificación se requieren dos o más casos.

### **Vigilancia del sarampión**

Todo paciente de cualquier edad con fiebre y exantema o caso sospechado por un trabajador de la salud, debe ser sometido a aislamiento.

El caso sospechoso debe ser evaluado por personal médico entrenado.

### **Objetivos de la Vigilancia Epidemiológica**

- Detectar, investigar, caracterizar y controlar

todos los casos aislados y los brotes del sarampión.

- Conocer la incidencia de la enfermedad y la circulación del virus.
- Monitorizar los progresos hacia la eliminación mediante indicadores sencillos y adecuados que permitan identificar si hay transmisión en el territorio <sup>(46)</sup>.

#### **Acciones relacionadas con la vigilancia**

1. Capacitación del personal de salud.
2. Intensificación de la vigilancia epidemiológica.
3. Comunicación de riesgo.
4. Investigación de casos sospechosos que deberá llevarse a cabo en las 48 horas que siguen a la aparición de la erupción cutánea.
5. Registro detallado y cronológico de los síntomas, toma de muestras, aplicación de vacunas, resultados de laboratorio y clasificación de los casos.
6. Notificación semanal de datos.
7. Retroalimentación oportuna a todos los participantes en el sistema de vigilancia.
8. Vigilancia mensual, mediante indicadores, del sistema de notificación.
9. Cooperación de la comunidad médica privada.
10. Fortalecimiento de la red de laboratorios. Toma de muestra de sangre u orina (hasta 14 días posterior al exantema) y/o hisopado nasofaríngeo (hasta 7 días pos-exantema).
11. Intensificación de planes de Vacunación de BLOQUEO.
12. Vacunación al personal de salud que no tenga tarjetas que acrediten la misma o que no tengan pruebas serológicas que indiquen sero-protección <sup>(47,48)</sup>.

#### **Definición de casos y brotes de sarampión**

1. Caso sospechoso: Persona con fiebre y exantema máculopapular acompañado por uno o más de las siguientes manifestaciones: tos, coriza y conjuntivitis.
2. Caso confirmado: Caso sospechoso confirmado por laboratorio (pruebas inmunoenzimáticas disponibles (EIA) para detectar la presencia de anticuerpos IgM específicos y/o aislamiento del virus) o vinculado epidemiológicamente a otro caso confirmado por laboratorio.
3. Caso confirmado clínicamente: Caso sospechoso que no se ha investigado completamente (fallecimiento, sin seguimiento, sin análisis de laboratorio).

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

1. Caso importado: caso confirmado (pruebas

epidemiológicas y virológicas) expuesto al virus fuera del Continente Americano durante los 7 a 21 días anteriores al inicio del exantema.

2. Caso relacionado con importación: caso confirmado (pruebas epidemiológicas o virológicas) expuesto localmente al virus y que forma parte de una cadena de transmisión iniciada por un caso importado.
3. Caso con fuente de infección desconocida: Caso confirmado sin documentación de la fuente de infección.
4. Caso descartado: Caso sospechoso, objeto de investigación completa y oportuna, con pruebas serológicas negativas <sup>(41)</sup>.

Brote finalizado: Cuando no aparezcan nuevos casos durante un tiempo superior a dos períodos máximos de incubación de la enfermedad desde el último caso <sup>(49)</sup>.

#### **Medidas de control de un brote**

Deben ser puestas en práctica una vez identificado el brote (sin esperar la confirmación serológica).

1. Identificación del caso índice, incluso por laboratorio.
2. Medidas de aislamiento
3. Toma de muestras.
4. Registro de ficha de vacunación.
5. Búsqueda, identificación y notificación de nuevos casos.
6. Monitoreo rápido de cobertura vacunal.
7. Informe inmediato a autoridades sanitarias.
8. Notificación oportuna al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica.
9. Vacunación de BLOQUEO.

Al confirmar el brote no es necesario estudios serológicos de todos los casos, siempre que hayan tenido contacto con un caso confirmado en el período infectante.

1. Vacunación de susceptibles (Aquellos que no se hayan vacunado por contraindicación o por ideología deben ser excluidos del territorio epidémico, desde el inicio del brote hasta 3 semanas después del último caso).

#### **Informe acerca del brote**

1. Definición del territorio epidémico.
2. Difusión témporo-espacial de los casos.
3. Identificación del caso índice y fuente de infección.
4. Información acerca de los resultados de laboratorio (incluida la identificación de los genotipos del virus circulante).
5. Información de las medidas establecidas para el control del brote.

### Medidas de prevención de la reintroducción del virus

1. Altas coberturas vacunales.
2. Alta sensibilidad del Sistema de Vigilancia (tasa de notificación de al menos 2 casos sospechosos/100 000 habitantes) <sup>(50)</sup>.
3. Inmunización de susceptibles.
4. Medidas de profilaxis pos exposición <sup>(51,52)</sup>.
  - a. Huéspedes inmunocompetentes no susceptibles de inmunización:
    - i. Lactantes de 0-5 meses IGIM: 0,5 mL/kg/p (< 6 días pos exposición) (Máx 15 cm<sup>3</sup>)
    - ii. Adolescentes embarazadas
  - b. Niños con inmunosupresión severa o cualquier otra condición donde la vacuna este contraindicada. Colocar IGIV: 400 mg/kg/p EV, STAT (preferible al uso de IGIM).
  - c. Huéspedes inmunocompetentes susceptibles de inmunización:
    - i. Lactantes de 6-11 meses Vacunación (primeras 72 horas pos exposición) o IGIM 0,5 cm<sup>3</sup> kg/p (después de 72 horas y < 6 días pos exposición (Máx: 15 cm<sup>3</sup>).
    - ii. Lactante > 12 meses: Vacunación (primeras 72 horas pos exposición o IGIM: 0,5 mL/kg/p (después de 72 horas y < de 6 días pos exposición (Máx 15 cm<sup>3</sup>) (sino han recibido al menos una dosis de la vacuna a los > 12 meses).

### Medidas de control ante un brote de sarampión en guarderías

1. Inmunización de contactos
  - Mayores de 12 meses
    - \* Vacunados: Observar.
    - \* No Vacunados: Triple viral (SRP). [1<sup>a</sup> dosis al contacto (3 primeros días) y 2<sup>a</sup> dosis (12 m)].
2. Exclusión de la guardería, de casos detectados, hasta 4 días pos exantema.
3. Evaluar y vacunar a trabajadores susceptibles.

### Medidas de control ante un brote de sarampión en el ámbito escolar

1. Inmunización de contactos.
2. Revisar situación vacunal de todos los niños.
  - Vacunar a todo niño con esquema incompleto o no cumplido (3 primeros días).
3. Exclusión del ámbito escolar, de casos detectados, hasta 4 días después del exantema.
4. Evaluar y vacunar a trabajadores susceptibles.

### Medidas de control ante un brote de sarampión en viajes internacionales

1. Administración temprana (primera y o segunda dosis de la vacuna SPR) en niños que viven o viajan a zonas donde hay brotes de sarampión o en niños que viajan fuera de Estados Unidos <sup>(53)</sup>.
  - Niños 6-11 meses: Si recibieron la vacuna antes de los 12 meses, colocar dos dosis adicionales (intervalo de 28 días), a partir de los 12 – 15 meses.
  - Niños ≥ 12 meses colocar dos dosis (intervalo de 28 días).
2. No está indicada Inmunoglobulina.
3. Vacunar a todo el personal sanitario de todos los centros en el área del brote sin evidencias de haber sufrido la enfermedad o que no hayan podido demostrar que están vacunados. (Si hubo exposición en las primeras 72 horas).
4. Aislamiento de los contactos entre el día 5 y 21 de la exposición <sup>(54)</sup>.

## INMUNIZACIÓN ACTIVA/PASIVA

### Características de la vacuna contra el virus del sarampión

1. La vacuna está compuesta por virus vivos atenuados derivada de la cepa Edmonston, la cual, para hacerla menos reactógena, sufrió varios pasajes por diferentes sustratos celulares que incluyó cultivos de fibroblastos de embrión de pollo a células diploides humanas.
2. Actualmente existen varias cepas vacunales como la Edmonston-Zagreb, Moraten, Schwarz, las cuales se presentan como vacuna monovalente, bivalente, trivalente o tetravalente, según estén mezcladas con las cepas del virus de la rubéola (Wistar RA 27/3), con cepas del virus de la parotiditis (Urabe, RIT4385) o con cepas del virus de la varicela (OKA).
3. Todas las presentaciones de la vacuna tienen igual capacidad inmunógena con un 95 % de seroconversión con la primera dosis y un 100 % posterior a la segunda dosis.
4. Su eficacia es 87 % en los vacunados a los 9 meses, 95 % en vacunados a los 12 meses y de 98 % en los vacunados a los 15 meses <sup>(55)</sup>.
5. En Venezuela, se dispone de la presentación bivalente con sarampión-rubéola y la presentación combinada sarampión-rubéola-parotiditis.
6. La vacuna es liofilizada y una vez reconstituida pierde actividad rápidamente, por lo que debe administrarse al prepararla.
7. Se administra vía subcutánea, pudiendo ser aplicada simultáneamente con otras vacunas,

es decir, el mismo día, en sitios anatómicos diferentes y no mezcladas en la misma inyectora.

8. Por ser un producto a virus atenuados es capaz de provocar una disminución temporal de la inmunidad humoral, celular y de complemento por lo que debe esperarse al menos 30 días después de su administración para aplicar cualquier otro producto biológico
9. Los derivados sanguíneos (sangre total, concentrado globular, plasma fresco) y los productos biológicos que contengan anticuerpos (inmunoglobulinas), pueden inhibir la respuesta inmune a la vacuna contra el virus del sarampión y de la rubéola por tres o más meses.

La inmunidad puede adquirirse de manera activa; mediante la aplicación de vacunas o por exposición al virus salvaje; o de manera pasiva, por la transferencia de anticuerpos maternos o mediante la administración de inmunoglobulinas <sup>(56-60)</sup>.

### **Inmunización activa**

Por enfermedad o vacunación

1. Por enfermedad se producen anticuerpos protectores de por vida.
  2. Por vacunación, los anticuerpos inducidos por la vacuna pueden ser efectivos durante toda la vida o pueden disminuir en el tiempo; sin embargo, la exposición al virus salvaje resulta en una rápida respuesta de anticuerpos anamnésticos sin viremia.
- Indicaciones de la vacuna: Está incluida en el esquema de vacunación rutinario del niño, adolescente y adulto.
- Cualquier persona inmunocompetente, mayor de 12 meses de edad que no esté inmune a los componentes de la vacuna (No estar vacunados, no haber podido documentar la vacunación o no haber padecido la enfermedad) requiere dos dosis, una a los 12 meses de edad y la segunda dosis a los 4-6 años. La dosis es de 0,5 mL vía subcutánea.
  - No obstante, en situaciones de brotes, viajes inminentes a zonas endémicas de sarampión o ante la necesidad de hacer "catch up", la segunda dosis puede administrarse a las 4 semanas de la primera para las presentaciones monovalente, bivalente o trivalente; para la tetravalente, la segunda dosis se recomienda en un intervalo mínimo de 90 días.
  - Debe aplicarse a partir de los 6 meses de edad ante situaciones de brote o epidemias, pero esta dosis no contaría para su esquema.
  - Está contraindicada en embarazadas e

inmunocomprometidos.

### **Inmunización pasiva**

Es adquirida por transferencia de anticuerpos maternos o por la administración de inmunoglobulinas.

1. Por transferencia de anticuerpos maternos, la duración de la protección es dependiente de varios factores maternos, entre ellos, el antecedente de sarampión en la madre o el antecedente de vacunación materna. La persistencia de los anticuerpos maternos es más duradera en los niños nacidos de madres con antecedentes de haber sufrido la infección que en los niños nacidos de una madre vacunada, esto se ha relacionado con la producción de títulos más bajos de anticuerpos por la vacuna que por la infección natural.
2. La Inmunoglobulina ofrecerá protección, al menos, por tres meses.

Se recomienda la administración como medida pos exposición o como modificador del curso de la infección natural.

Debe administrarse dentro de los 6 días de la exposición en:

- Menores de 12 meses de edad.
- Personas severamente inmunocomprometidas independientemente del estado de vacunación.
- Mujeres embarazadas sin evidencia de inmunidad contra el sarampión.
- Personas sin evidencia de inmunidad que tuvieran un contacto intenso, prolongado y cercano, como en el hogar o entorno de guardería.

Dosis y vía de administración de la inmunoglobulina:

- 0,5 mL/kg vía intramuscular (dosis máxima de 15 mL).
- 400 mg/kg vía endovenosa.

Aun cuando, en los menores de 12 meses, la tasa de seroconversión posterior a la vacunación puede estar limitada por la presencia de anticuerpos maternos, se recomienda en este grupo de edad la vacuna sobre la inmunoglobulina, siempre y cuando la vacuna pueda administrarse dentro de las 72 horas de la exposición, pues con la inmunoglobulina al ofrecer inmunidad temporal, pudiera ocurrir la pérdida de la protección durante la duración del brote.

### **Inmunización del personal de salud**

Debe enfatizarse que se trata de un grupo que se encuentra en riesgo continuo a la exposición con enfermedades contagiosas; que tiene un riesgo incrementado de adquirir enfermedades inmunoprevenibles y de adquirirlas. Pueden

diseminarla y contribuir a la expansión de los brotes. Por todo ello, ACIP recomienda ofrecer las dos dosis de la vacuna a todo personal sin evidencia de inmunidad contra el virus de sarampión, incluyendo a aquellos nacidos antes de 1957.

Todo personal de salud, no inmune, que sea contacto de un caso sospechoso debe ser separado de sus actividades con pacientes entre el día 5 y 21 de la exposición, independientemente de que reciban vacuna o inmunoglobulina.

## REFERENCIAS

- Organización Mundial de la Salud. Sarampión. Nota descriptiva. Julio de 2017. Consultada el 03/09/2017. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/es/>
- Shakoor S, Mir F, Zaidi AKM and 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/ehj.v8.24173>
- Carvajal A, Oletta JF, Rísquez A y Red Defendamos la Epidemiología Nacional. Sarampión: una enfermedad reemergente en Venezuela. Septiembre 2017. Consultada el 14/04/2018. Disponible en: <http://www.svmi.web.ve/ojs/index.php/medint/article/view/443>
- Organización Mundial de la Salud-IVB. Database. Consultado el 03/09/2017 Disponible en: [http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/globalsummary/timeseries](http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries)
- Organización Panamericana de la Salud. Venezuela. Venezuela recibe certificado por la eliminación de sarampión, rubeola y síndrome de rubeola congénita. 16 de diciembre, 2016. Consultado el 24/04/2018. 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](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)
- Organización Panamericana de la Salud. Eliminación del sarampión de las Américas. 55. Consejo Directivo. Septiembre de 2016. Consultado el 24/04/2016. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=12526%3Ameasles-elimination-in-the-americas&catid=6648%3Afactsheets&Itemid=40721&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12526%3Ameasles-elimination-in-the-americas&catid=6648%3Afactsheets&Itemid=40721&lang=es)
- 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.
- Black FL. En: Evans AS, editor. *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control*. 3ª edición. New York: Plenum Medical; 1989.p.451-469.
- Caufield E. Early measles epidemics in America. *Yale J. Biol Med*. 1943;15:531-536.
- Panum PL. Observations made during the epidemic of measles on the Faroe Islands in the year 1846. *Med Classics*. 1939;3:829-866.
- Bern J. Koplik spots for the record: An illustrated historical case note. *Clin Ped*. 1972;11:161-163.
- Cherry JD, Feigin RD, Lobes LA Jr et al. Urban measles in the vaccine era: A clinical, epidemiologic and serologic study. *J Pediatr*. 1972;81:217-230.
- Katz SL. Measles: Its complications, treatment and prophylaxis. *Med Clin North Am*. 1962;46:1163-1175.
- World Health Organization [internet] [Actualizado 11 Mar 2013; consultado 27 abr 2018] Disponible en: <http://www.who.int/biologicals/vaccines/measles/en/>
- CDC: The pink Book: Courses Textbook. 13ª edición. 2015. US. [Actualizado 24 jul 2015; citado 27 abr 2018] disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/meas.html>
- Rota PA, Brown K, Mankertz A, Santibáñez S, Shulga S, Muller C, et al. Global distribution of measles genotypes and measles molecular epidemiology *J Infect Dis*. 2011;204:S514-23.
- 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%3Afactsheets&Itemid=40721&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12526%3Ameasles-elimination-in-the-americas&catid=6648%3Afactsheets&Itemid=40721&lang=es)
- Boletín Semanal de Sarampión/Rubéola: Organización Panamericana de la Salud. OPS/OMS. Vol.24, n.º7, febrero de 2018. Disponible en: <http://bit.ly/2HeaPZt>
- 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](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-04772006000200009&lng=es)
- Organización Panamericana de la Salud. Boletín Informativo PAI. Programa Ampliado de Inmunización en las Américas, Año XXIV (1); 2002.
- World Health Organization, Regional Office for Europe. Press Release: Europe observes a 4-fold increase in measles cases in 2017 compared to previous year. Copenhagen. 19 febrero 2018. Disponible en inglés en: <http://bit.ly/2ETCTnd>
- Conferencia Sanitaria Panamericana, 69.a Sesión del Comité Regional de la OMS para las Américas. Plan de acción para la sostenibilidad de la eliminación del sarampión, la rubéola y el síndrome de rubéola congénito en las Américas 2018-2023. CSP29/8, Washington, D.C. EUA, del 25 al 29 de septiembre del 2017. Disponible en: <http://bit.ly/2Fvz7h9>
- Carrada Bravo T. Sarampión: Enfermedad milenaria: las nuevas estrategias. Historia natural, diagnóstico y manejo integral. *Rev Mex Patol Clin*. 2005;52(1):40-52.
- Delpiano L, Astroza L, Toro J. Sarampión: la enfermedad, epidemiología, historia y los programas de vacunación en Chile. *Rev Chilena Infectol*. 2015;32(4):417-429.
- De Witte L, de Vries RD, van der Vlist M, Yuksel S, Litjens M, de Swart RL, Geijtenbeek TB. 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.
- Steichen O, Dautheville S. Koplik spots in early measles. *Can Med Assoc J* 2009;180:583.
- Battegay R, Itin C, Itin P. Dermatological Signs and Symptoms of Measles. *Dermatology* 2012;224:1-4.
- Goodson JL, Seward JF. Measles 50 years after use of measles vaccine. *Infect Dis Clin N Am*. 2015;29:725-743.
- Forni AL, Schluger NW, Roberts RB. Severe measles pneumonitis in adults: Evaluation of clinical characteristics and therapy with intravenous ribavirin. *Clin Infect Dis*. 1994;19:454-462.

30. Dunn RA. Subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1991;10:68-72.
31. Finkel HE. Measles myocarditis. *Am Heart J*. 1964;67:679-683.
32. Ford-Jones EL, Macgregor D, Richardson S, et al. Acute childhood encephalitis and meningoencephalitis: Diagnosis and management. *Paediatr Child Health*. 1998;3:33-40.
33. Florman AL, Agatston HJ. Keratoconjunctivitis as a diagnostic aid in measles. *JAMA*. 1962;179:568-570.
34. Gremillion DH, Crawford GE. Measles pneumonia in young adults: An analysis of 106 cases. *Am J Med*. 1981;71:539-542.
35. Chantler J, Wolinsky JS, Tingle A. Rubella Virus. En: Knipe DM, Howley PM, editores. *Fields Virology*. 4ª edición. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 2001.p.963-990.
36. Moss WJ, Griffin DE. Global measles elimination. *Nat Rev Microbiol*. 2006;4(12):900-908.
37. D'incay S, Lebowitz D, Toutous-Trellu L, Eperon G, Huttner B. Fever and rash in the adult patient. *Rev Med Suisse*. 2017;13(558):798-807.
38. Gurion R, Sabella C, Zeft A. Fever and rash in children: Important diagnostic considerations. *Minerva Pediatr*. 2013;65(6):575-585.
39. Suter C, Buergi U, Eigenmann K, Franzen D. Severe acute measles pneumonitis: virus isolation in bronchoalveolar lavage fluid. *BMJ Case Rep*. 2015; 2015: bcr2015210826.
40. Jin Han Kang. Febrile Illness with Skin Rashes. *Infect Chemother*. 2015;47(3):155-166.
41. Organización Mundial de la Salud. Sarampión. Nota descriptiva. Julio de 2017. Consultado el 3-9-2017. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/es/>
42. Ortac E, Tanriover MD, Ocal S, Ozisik L, Inkaya C, Topeli A. Severe measles pneumonia in adults with respiratory failure: Role of ribavirin and high-dose vitamin A. *Clin Respir J*. 2016;10(5):673-675.
43. SVPP. Manual de Antibióticos en Pediatría. 2ª edición. Caracas: Editorial Médica Panamericana; 201. p.103-106.
44. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell DG, Dean NC et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis*. 2007 44:S27-72.
45. Katz SL, Hinman AR. Summary and conclusions measles elimination meeting, 16-17 March 2000. *J Infect Dis*. 2004;189(Suppl 1):S43.
46. Protocolo de Vigilancia y Alerta del Sarampión. SVEA. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Actualizado en Diciembre del 2014 Revisado el 28-4-2018 Disponible en: [http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csaud/galerías/documentos/p\\_4\\_p\\_1-pvigilancia\\_de\\_la\\_salud/sarampion\\_2014.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csaud/galerías/documentos/p_4_p_1-pvigilancia_de_la_salud/sarampion_2014.pdf)
47. Actualización epidemiológica de Sarampión OPS-OMS 9-3-2018. Revisado en [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task\\_docman&task](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task_docman&task)
48. Definición de casos de sarampión. Adaptado del Boletín epidemiológico Vol. 20, N° 3 pp.10Sept 1999. <http://www.paho.org/hq/index.php?option=comcontent&view=article&id=729%3Ameasles-case-definition&catid=1637%3Ameasles&Itemid=8448&lang=es>.
49. MPPS Dirección de Vigilancia epidemiológica, Área 1, Epidemiología, Vigilancia epidemiológica. Definiciones epidemiológicas de casos. VRSC. Versión 2.0/Feb.2012.
50. REC Argentina N° 2040, 13-4-18. Revisado el 22-4-18. Disponible en: <http://www.reporteepidemiologicodecordoba.com>
51. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, et al. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: Summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recom Rep* 2013;62:1.
52. American Academy of Pediatrics. Measles. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30ª edición. En: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors. American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2015.p.535.
53. Low N, Bavdekar A, Jeyaseelan L, et al. A randomized, controlled trial of an aerosolized vaccine against measles. *N Engl J Med*. 2015;372:1519.
54. CDC. Measles. For Health care professionals. Consultado el 29-04-18 Disponible en: <http://www.cdc.gov/measles/hcp/index.htm>
55. UpToDate. Measles, Mumps and Rubella immunization in infants, children and adolescents. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)©2017 UptoDate®.
56. 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.
57. Arciuolo RJ, Jablonski RR, Zucker JR, Rosen JB. Effectiveness of Measles Vaccination and Immune Globulin Post-Exposure Prophylaxis in an Outbreak Setting-New York City, 2013. *Clin Infect Dis*. 2017;65(11):1843-1847.
58. Kroger AT, Duchin J, Vázquez M. General Best Practice Guidelines for Immunization Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf>
59. Waaijenborg S, Hahné SJM, Mollema L, Smits G, Berbers G, van der Klis F, et al. Waning of Maternal Antibodies Against Measles, Mumps, Rubella and Varicella in Communities With Contrasting Vaccination Coverage. *J Infect Dis*. 2013;208(1):10-6.
60. Redondo MC, Riskey A, Figuera M, Blanco E, González Mata A, Echezuría L, López MG. Consenso de Inmunizaciones del Adulto. Diciembre 2017 SVI, SVPP, SVSP enlace: [www.svinfectologia.org](http://www.svinfectologia.org): Todo sobre Inmunizaciones-Consenso.