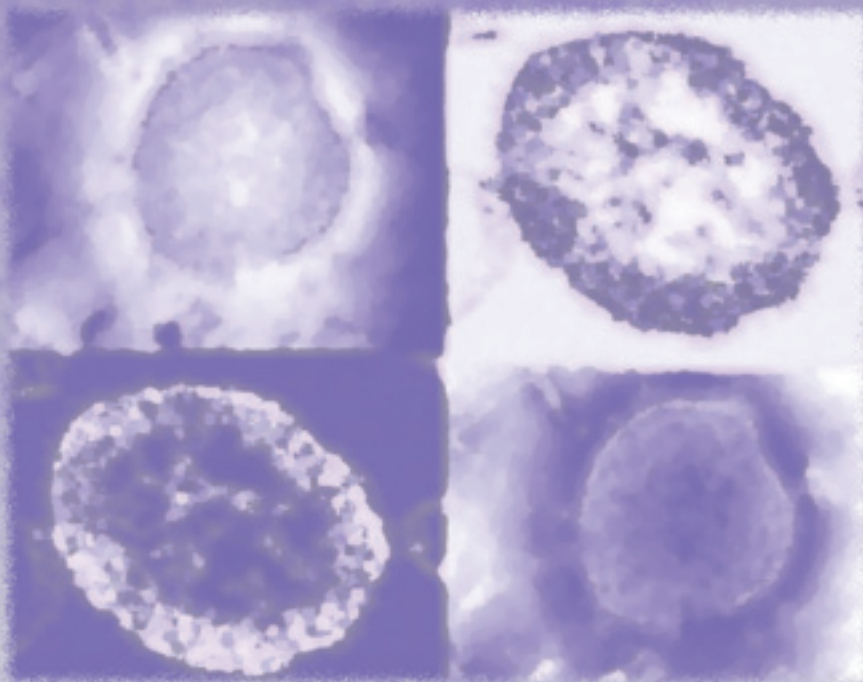


7ª Monografía de la Sociedad Española de
Epidemiología

El Sarampión



Àngela Domínguez García
Eva Borràs López
Coordinadoras



SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
EPIDEMIOLOGÍA



El sarampión

Àngela Domínguez García

*Departamento de Salud Pública
Universitat de Barcelona*

Eva Borràs López

*CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)
Departament de Salut, Generalitat de Catalunya*

Coordinadoras

Manuel Arranz Lázaro

Escuela Valenciana de Estudios de la Salud (EVES)

Editor



© Sociedad Española de Epidemiología
Edita: EMISA
Impresión: Gráficas Enar, S.A.
Depósito Legal: M-34244-2008
ISBN: 84-96277-18-6

Índice

Índice de tablas	9
Índice de figuras	11
Índice de autores	13
Prólogo	15
<i>Àngela Domínguez García</i>	

Capítulo 1

Magnitud del problema

1. Antecedentes históricos	17
2. El sarampión en el siglo XX	18
3. Retos que plantea el sarampión en el siglo XXI	20
4. Bibliografía	29

Àngela Domínguez García, Eva Borràs López

Capítulo 2

El Virus del sarampión

1. Introducción	33
2. El virión	34
2.1. Estructura de las partículas víricas	34
2.2. El genoma, variabilidad y evolución. Estirpes y genotipos.	34
2.3. Partículas defectivas	37
3. El ciclo infectivo	38
3.1. Receptores y tropismo celular	38
3.2. Replicación y expresión génica	38
3.3. Morfogénesis	40
4. Patogenia	42
4.1. Infección natural y experimental en animales de experimen- tación	42
4.2. Citopatogenia y persistencia. Mecanismos	43
4.3. Respuesta inmunológica y mecanismos de evasión del virus. Inmunosupresión	46
4.4. Neurovirulencia: encefalitis postsarampión, MIBE y PEES	47
4.5. Atenuación y sus mecanismos	48

5. Aportaciones del estudio del virus del sarampión a las ciencias biomédicas	50
5.1. Observación de inmunosupresión causada por virus	50
5.2. Demostración de una infección viral lenta que causa enfermedad progresiva	51
5.3. Observación de desmielinización en el curso de una infección persistente	51
5.4. Observación de hipermutación no aleatoria y edición en la replicación de moléculas de RNA	51
5.5. Observación de que un virus puede inducir la formación de sincitios	51
5.6. Observación de que un virus puede inducir apoptosis	51
5.7. Observación de la resistencia de un virus a la acción antiviral del interferón	52
5.8. Contribución al empleo de virus atenuados como vectores vacunales y como agentes oncolíticos	52
6. Bibliografía	52

Rafael Fernández Muñoz, Beatriz Muñoz Duque, Ángela Serrano-Pardo, Juan Carabaña Escudero, Monserrat Caballero Martínez, Paloma Borrajo Litón, Javier Ortego Alonso, María Luisa Celma Serrat

Capítulo 3

Cadena epidemiológica. Clasificación de los casos	
1. Introducción	55
2. Cadena epidemiológica	57
2.1. Clasificación epidemiológica de caso	58
2.2. Clasificación epidemiológica de caso confirmado	60
3. Bibliografía	61

Núria Torner Gràcia, Ana Martínez Mateo, Eva Borràs López

Capítulo 4

Clínica, diagnóstico diferencial y diagnóstico de laboratorio	
1. Introducción	63
2. Clínica	64
3. Formas clínicas	68
4. Complicaciones	70
5. Diagnóstico diferencial	70

6. Diagnóstico microbiológico	74
6.1. Diagnóstico directo	74
6.2. Diagnóstico serológico	77
7. Bibliografía	81

Fernando A. Moraga Llop, Juan José García García, Josep Costa Camps

Capítulo 5

Vacunas disponibles y resultados de la vacunación. Perspectivas de nuevas vacunas

1. Introducción	85
2. Vacunas inactivadas	86
3. Vacunas atenuadas	86
3.1. Inmunogenicidad	88
3.1.1. Factores de la vacuna que influyen en la respuesta inmunitaria	89
3.1.2. Factores del huésped que influyen en la respuesta inmunitaria	89
3.2. Fallos vacunales	91
4. Vacunas combinadas	92
5. Resultados de la vacunación con vacunas atenuadas	93
5.1. Eficacia protectora	93
5.2. Impacto	94
5.3. Seguridad	96
5.4. Eficiencia	98
6. Bibliografía	99

Lluís Salleras Sanmartí

Capítulo 6

La eliminación y erradicación del sarampión. Herramientas, obstáculos y desafíos

1. La eliminación y erradicación del sarampión	107
1.1. Criterios para la erradicación del sarampión	107
1.1.1. El papel de la especie humana	108
1.1.2. Pruebas diagnósticas	108
1.1.3. Medidas de control efectivas	109
1.1.4. Interrupción de la transmisión en grandes zonas geográficas	109

1.2. Herramientas para la eliminación del sarampión.	110
1.2.1. Programas de vacunación	110
1.2.2. El papel de la vigilancia epidemiológica	112
1.2.2.1. Investigación de un caso	113
1.2.2.2. Pruebas de laboratorio	114
1.2.2.3. Indicadores de calidad del sistema de vigilancia.	115
1.3. Obstáculos en la eliminación del sarampión.	116
1.3.1. Compromiso político	116
1.3.2. Estrategias de eliminación a partir de los datos de vigilancia	117
1.3.3. La transmisión de la enfermedad entre los adultos	118
1.3.4. La epidemia del VIH	118
1.3.5. Disminución de la inmunidad	119
1.3.6. Riesgo de inyecciones inseguras	120
1.4. Desafíos en la eliminación del sarampión	120
2. Bibliografía	121

Pere Godoy García

Capítulo 7

Epidemiología del sarampión en España

1. Introducción	125
1.1. Descripción del sistema de vigilancia	125
1.2. Historia de la vacuna antisarampionosa en España	127
2. Seroprevalencia de anticuerpos en la población española	128
3. Incidencia de la enfermedad	129
3.1. Distribución de los casos notificados por sexo, grupos de edad, estado de vacunación y clasificación de caso	134
3.2. Estudio del origen de la fuente de infección y transmisión secundaria	139
3.3. Brotes de sarampión notificados en España	139
3.4. Plan de eliminación del sarampión en España: resultados de laboratorio	142
4. Complicaciones y hospitalizaciones del sarampión en España	145
4.1. Análisis de las fichas epidemiológicas básicas de caso	145
4.2. Análisis de las altas hospitalarias	146
5. Análisis de la mortalidad	148

6. Evaluación del sistema de vigilancia del sarampión en España	149
7. Conclusiones.	151
8. Bibliografía	153

Isabel Peña-Rey Lorenzo, Odorina Tello Anchuela, María Victoria Martínez de Aragón, Enrique Alcalde Cabero, María Teresa Castellanos Ruiz

Capítulo 8

Actuaciones ante un brote de sarampión

1. Introducción	155
2. Brotes en la Región Europea	156
3. Factores relacionados con la aparición/extensión de brotes	157
3.1. Casos importados	157
3.2. Cobertura vacunal	157
3.3. Subgrupos de población no vacunados	158
3.4. Percepción de la gravedad en la enfermedad	158
3.5. Transmisión nosocomial/los profesionales sanitarios	159
4. Investigación de los brotes de sarampión	159
4.1. Notificación.	159
4.2. Recogida de datos	159
4.3. Confirmación de los casos.	160
4.4. Búsqueda de la fuente de infección.	161
4.5. Identificación de la población afectada por el brote	161
4.6. Búsqueda activa de casos	161
4.7. Identificación de contactos susceptibles	162
4.8. Clasificación de los casos	162
5. Medidas de control	163
5.1. Tipo de medidas y ámbito de aplicación	163
5.2. Uso de vacuna e inmunoglobulina	164
5.3. Exclusión del colectivo	165
5.4. Brotes de sarampión en centros escolares	165
5.5. Brotes de sarampión en centros sanitarios	165
5.6. Brotes de sarampión en ámbito comunitario	166
6. Seguimiento y finalización del brote	166
7. Bibliografía	167

Rosa Ramírez Fernández, Luís García-Comas, María Ordobás Gavín, Inmaculada Rodero Garduño

Capítulo 9

Epidemiología molecular del sarampión

1. Introducción 171
2. Metodología de la caracterización vírica. 173
3. Epidemiología molecular del sarampión en el mundo. 175
4. Epidemiología molecular del sarampión en Europa. 180
5. Epidemiología molecular del sarampión en España. 184
6. Bibliografía 187

María del Mar Mosquera Gutiérrez, Juan Emilio Echevarría Mayo

Índice de tablas

- Tabla 1.1** Número de casos de sarampión notificados en la Región Europea de la OMS según la subregión, 1991 y 2000
- Tabla 1.2** Relación de los 45 países considerados prioritarios por la OMS y la UNICEF para la reducción de la mortalidad por sarampión
- Tabla 1.3** Cobertura de la primera dosis de vacuna antisarampión y número estimado de muertes por región de la OMS, 1999 y 2007
- Tabla 1.4** Sarampión: Número estimado de casos, muertes y años de vida perdidos ajustados por discapacidad (AVPAD) por regiones de la OMS, 1999 y 2005
- Tabla 1.5** Distribución de niños que no han recibido la primera dosis en el primer año de vida y menores de 15 años que no han tenido una segunda oportunidad en 2005 por Región de la OMS
- Tabla 1.6** Distribución de los casos de sarampión notificados en Europa según la fuente de infección (febrero de 2007)
- Tabla 3.1** Complicaciones neurológicas según el estado inmunitario del huésped
- Tabla 4.1** Periodos clínicos del sarampión
- Tabla 4.2** Manifestaciones clínicas del periodo prodrómico del sarampión
- Tabla 4.3** Manifestaciones clínicas del periodo de estado del sarampión
- Tabla 4.4** Diagnóstico diferencial de los principales exantemas maculopapulares de origen infeccioso
- Tabla 5.1** Frecuencia con que se producen fiebre y exantema tras la infección natural y la vacunación con vacunas atenuadas
- Tabla 5.2** Títulos de anticuerpos antisarampión obtenidos por fijación de complemento en diferentes situaciones
- Tabla 5.3** Efecto de la edad materna sobre los niveles de anticuerpos maternos antisarampión prevacunales en niños de 1 año de edad
- Tabla 5.4** Impacto de la segunda dosis de vacuna triple vírica en la inmunidad antisarampionosa
- Tabla 5.5** Razón beneficio/coste de los programas de vacunación antisarampión

- Tabla 7.1** Tasa de casos sospechosos de sarampión y cobertura autonómica y nacional con primera dosis de vacuna triple vírica hasta 2001 y con primera y segunda dosis hasta 2006
- Tabla 7.2** Casos de sarampión por grupos de edad y estado de vacunación. España 2002-2007
- Tabla 7.3** Brotes de sarampión en España desde el inicio del Plan de eliminación del sarampión
- Tabla 7.4** Casos importados según lugar de procedencia y año. España 2001-2006
- Tabla 7.5** Indicadores de calidad de vigilancia. España 2002-2006
- Tabla 7.6** Cálculo de número reproductivo efectivo R. España 2002-2006
- Tabla 8.1** Brotes (seleccionados) de sarampión, años 2002-2007
- Tabla 9.1** Cepas de referencia de genotipos de VS, 2005
- Tabla 9.2** Genotipos de VS en España, 2001-2007

Índice de figuras

- Figura 1.1** Distribución de la mortalidad por enfermedades inmunoprevenibles en menores de 5 años a nivel mundial, 2002
- Figura 1.2** Causas de muerte en los niños menores de 5 años a nivel mundial, 2000-03
- Figura 1.3** Evolución del número anual de defunciones por sarampión y de coberturas vacunales a nivel mundial, 1980-2005
- Figura 1.4** Distribución mundial de las campañas para la segunda oportunidad de vacunación antisarampión, 1999-2005
- Figura 2.1** Virión del virus del sarampión
- 2.1a** Esquema de una partícula vírica
 - 2.1b** Microfotografía electrónica de la nucleocápsida de VS por tinción negativa a 70000 aumentos
- Figura 2.2** Mapa de genes y marcos de lectura de proteínas en el genoma de VS
- Figura 2.3** Ciclo de multiplicación de VS
- 2.3a** Esquema de ciclo celular de infección
 - 2.3b** Factoría de virus VS en citoplasma de célula linfoide infectada. Microfotografía electrónica a 15000 aumentos de un ultra corte de células linfoblastoides infectadas por un aislado de VS
- Figura 2.4** Efectos citopáticos de VS: fusión celular y apoptosis
- 2.4a** Sincitios producidos por VS
 - 2.4b** Apoptosis producidas por un variante de VS en ausencia de sincitios. Tinción de la cromatina con naranja de acridina
 - 2.4c** Apoptosis en sincitios en células infectadas por VS
 - 2.4d** Células no infectadas
- Figura 2.5** Infección persistente en cerebro de un paciente con panencefalitis esclerosante subaguda (PEES): atrofia cerebral tras 28 años de infección por VS
- 2.5a** TAC cerebral de una paciente tomado en el momento del diagnóstico de PEES
 - 2.5b** TAC cerebral de la misma paciente 20 años más tarde

- Figura 3.1** Fluctuación del número de personas susceptibles al sarampión en una comunidad donde existe circulación de virus de sarampión
- Figura 4.1** Exantema retroarticular, facies sarampionosa y exantema en cara y tórax
- Figura 4.2** Manchas de Koplik
- Figura 4.3** Exantema maculopapuloso confluyente característico del sarampión
- Figura 5.1** Casos de sarampión y de panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) en Estados Unidos (1960-1990)
- Figura 6.1** Objetivos de control del sarampión de la OMS
- Figura 7.1** Tasa de incidencia (por 100.000 habitantes) de sarampión en España y coberturas vacunales desde 1940 hasta 2006
- Figura 7.2** Series temporales de sarampión
- Figura 7.3** Distribución por edad y sexo de los casos confirmados y descartados de sarampión. España 2001-2005 (A) y 2006-2007 (B)
- Figura 9.1** Genotipos encontrados en España 2001-2006
- Figura 9.2** Distribución de genotipos del VS, 1995-2006

Autores

Enrique Alcalde Cabero. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III

Paloma Borrajo Litón. Duke University Medical School, N. C. USA

Eva Borràs López. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Direcció General de Salut Pública, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya

Montserrat Caballero Martínez. Duke University Medical School, N.C, USA

Juan Carabaña Escudero. Duke University Medical School, N.C, USA

María Teresa Castellanos Ruiz. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III

María Luisa Celma Serrat. Duke University Medical School, N.C, USA

Josep Costa Camps. Servicio de Microbiología. Hospital Clínic de Barcelona. Departamento de Microbiología y Parasitología Sanitarias. Universitat de Barcelona

Àngela Domínguez García. Departamento de Salud Pública. Universitat de Barcelona. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)

Juan Emilio Echevarría Mayo. Unidad de Aislamiento y Detección de Virus. Servicio de Microbiología Diagnóstica. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III

Rafael Fernández Muñoz. Virología, Hospital “Ramón y Cajal”, Madrid

Juan José García García. Servicio de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Departamento de Obstetricia y Ginecología, Pediatría, Radiología y Medicina Física. Universitat de Barcelona

Luís García-Comas. Servicio de Epidemiología. Dirección General de Salud Pública y Alimentación de la Comunidad de Madrid

Pere Godoy García. Profesor de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universitat de Lleida. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)

María Victoria Martínez de Aragón. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III

Ana Martínez Mateo. Subdirecció General de Vigilancia i Resposta a Emergències de Salut Pública. Departament de Salut, Generalitat de Catalunya

Fernando A. Moraga Llop. Área Pediátrica. Hospital Vall d'Hebron. Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y Medicina Preventiva. Universitat Autònoma de Barcelona

María del Mar Mosquera Gutiérrez. Unidad de Aislamiento y Detección de Virus. Servicio de Microbiología Diagnóstica. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III

Beatriz Muñoz Duque. Virología, Hospital “Ramón y Cajal”, Madrid

María Ordobás Gavín. Servicio de Epidemiología. Dirección General de Salud Pública y Alimentación de la Comunidad de Madrid

Javier Ortego Alonso. Duke University Medical School, N.C, USA

Isabel Peña-Rey Lorenzo. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III

Rosa Ramírez Fernández. Servicio de Epidemiología. Dirección General de Salud Pública y Alimentación de la Comunidad de Madrid

Inmaculada Roderó Garduño. Servicio de Epidemiología. Dirección General de Salud Pública y Alimentación de la Comunidad de Madrid

Lluís Salleras Sanmartí. Departamento de Salud Pública. Universitat de Barcelona. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)

Ángela Serrano-Pardo. Virología, Hospital “Ramón y Cajal”, Madrid

Odorina Tello Anchuela. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III

Núria Torner Gràcia. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Direcció General de Salut Pública, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya

Prólogo

Àngela Domínguez García. *Departamento de Salud Pública
Universitat de Barcelona.*

Para todos los que trabajamos en la prevención de las enfermedades transmisibles el sarampión es, sin duda alguna, una enfermedad que nos plantea retos y también satisfacciones. Por tratarse de una enfermedad cuyo reservorio es humano exclusivamente y por disponer de una vacuna preventiva frente a ella de elevada eficacia, es una enfermedad potencialmente erradicable, es decir, que puede desaparecer de la tierra porque se interrumpa definitivamente su transmisión. Este sería el horizonte al que hay que mirar, pero el camino para llegar a esa situación no es fácil. Antes hay que conseguir la eliminación de amplios territorios mediante la implementación de programas de vacunación y de vigilancia que requieren no pocos esfuerzos. Y además sabemos que hasta que la erradicación no se alcance, los logros de eliminación que podamos tener, es decir la interrupción de la transmisión de territorios definidos como pueden ser un país o una región, son potencialmente reversibles.

Sin embargo, aunque los esfuerzos que empleamos son importantes en cantidad y calidad y aunque tras la interrupción de la transmisión sabemos que pueden aparecer nuevamente epidemias, el hecho de que el punto hacia el que miramos sea la desaparición de la enfermedad nos anima y nos aliena a continuar dedicando nuestros conocimientos y nuestras capacidades para alcanzar y mantener la eliminación.

Por ello cuando desde la Junta Directiva de la Sociedad Española de Epidemiología me plantearon la pregunta de si estaría interesada en coordinar una monografía sobre alguna enfermedad inmunoprevenible no lo dudé: el sarampión, con sus periodos de eliminación seguidos de brotes de mayor o menor envergadura, es una enfermedad que merece la atención de muchos epidemiólogos y hacer una puesta al día de la situación tanto a nivel internacional como en nuestro país era una tarea con un interés no sólo teórico sino también práctico.

La aparición de brotes en los últimos años en la población autóctona a partir de cepas importadas de otros países donde el virus circula ampliamente bien sea por viajes de la propia población autóctona o bien por la llegada a nuestro país de personas infectadas procedentes de dichos países nos ha obligado a afrontar una situación en la que hay que dar recomendaciones a muchos médicos y otros profesionales sanitarios que no han visto casos de la enfermedad en su actividad profesional ni tienen presente la elevada transmisibilidad del virus.

Por ello, el enfoque que pensé que había que dar a la monografía era un enfoque integrador y multidisciplinar en el que se trataran de los temas que tie-

nen un componente eminentemente práctico como pueden ser la actuación ante los casos y brotes o el diagnóstico de laboratorio, pero en el que también debían abordarse aspectos esenciales del virus y de las manifestaciones clínicas y complicaciones que éste puede producir en las personas susceptibles.

Así pues, contando ya con la aprobación de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Epidemiología, fui contactando con diversos profesionales (epidemiólogos, microbiólogos, preventivistas y pediatras) que merecen mi pleno reconocimiento y respeto por su rigurosidad y por su espíritu de trabajo en equipo y tras aceptar todos ellos el encargo sin dudarlos ni un momento nos pusimos a trabajar un total de 28 personas en los 9 capítulos que configuran la monografía.

En el primer capítulo, sobre la magnitud del problema, se aborda la situación mundial del sarampión en términos de morbilidad y de mortalidad. En el segundo capítulo, dedicado a las características del virus del sarampión, se trata sobre sus elementos estructurales, la patogenia y la aportación que ha supuesto el virus del sarampión para las ciencias biomédicas. En el tercer capítulo se detallan los elementos que intervienen en las cadenas de transmisión y que condicionan las distintas situaciones epidemiológicas que tenemos. El cuarto capítulo se revisan los aspectos esenciales de la clínica así como de los diagnósticos clínico y de laboratorio, explicándose detalladamente como hacer un diagnóstico diferencial. En el capítulo 5 se trata sobre los diferentes tipos de vacuna que han existido y sobre la inmunogenicidad, efectividad y eficiencia de las vacunas actualmente disponibles. En el siguiente capítulo, capítulo 6, se abordan las bases científicas que sustentan la eliminación y también algunos obstáculos y desafíos que nos plantea el avance hacia la erradicación de la enfermedad como son la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, la posible disminución de la inmunidad con el paso del tiempo y la transmisión de la enfermedad en adultos que no habían sido vacunados y que tampoco había tenido contacto con el virus salvaje por haber nacido en épocas con limitada circulación del virus. En el capítulo 7 se exponen con minuciosidad los cambios observados en la epidemiología del sarampión en nuestro país, así como los avances y retos pendientes en relación a los sistemas de vigilancia de la enfermedad y sus indicadores. Finalmente, en el capítulo 8 se exponen las actuaciones de vigilancia y de control que deben realizarse ante la sospecha de un brote de sarampión y en capítulo 9 se recogen los resultados de la epidemiología molecular aplicada al virus del sarampión como elemento esencial para caracterizar la situación de la enfermedad tanto a nivel mundial como en Europa y en España.

Sólo me queda expresar mi más sincero agradecimiento a todos los autores por la calidad de sus contribuciones y a la Junta Directiva de la Sociedad Española de Epidemiología por alentar esta publicación.

CAPÍTULO 1

Magnitud del problema

Àngela Domínguez García. Departamento de Salud Pública.
Universitat de Barcelona. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Eva Borràs López. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Direcció
General de Salut Pública. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

1. Antecedentes históricos

El sarampión es conocido desde muy antiguo. Ya en los jeroglíficos egipcios se tiene constancia de la descripción de la enfermedad¹ y aunque no fue hasta el siglo X de nuestra era cuando Abu Becr, médico árabe conocido como Rhazes, describió el sarampión como una enfermedad distinta de la viruela, se sabe que entre el siglo I y el XII hubo en Europa importantes epidemias de sarampión y que en algunas zonas de China, India y del Mediterráneo Oriental las epidemias llegaron a ocasionar el fenómeno de la despoblación, ya que cuando se introducía la enfermedad en poblaciones que no habían estado expuestas durante largos periodos de tiempo la mortalidad era muy elevada. Se estima que con la llegada de los europeos al nuevo mundo murieron 56 millones de personas, sobre todo a causa del sarampión y de la viruela.

En épocas más cercanas a nuestros días, en el siglo XIX, Panum describió la epidemia ocurrida en 1846 en las islas Faroe, logrando confirmar que la transmisión de la enfermedad tenía lugar a través del aire². En las islas Fidji, cuando en 1875 se introdujo el sarampión se observó que la letalidad fue del 26%³.

La presentación endémica de la enfermedad se produce cuando las cadenas de transmisión se mantienen durante un período de por lo menos un año⁴. La frecuencia de las epidemias está determinada por el número de individuos susceptibles existentes en la comunidad y por el patrón de movilidad de la población, mientras que para que el sarampión se establezca de forma endémica se requiere un tamaño de población que como mínimo ha de ser de 250.000 a 500.000 personas. Por ello, en las islas pequeñas o en comunidades muy aisladas el virus no llega a establecerse de forma continuada, la población no está expuesta al virus y cuando éste se reintroduce a partir de alguna persona enferma procedente de otra comunidad donde la enfermedad

sea endémica se producen epidemias con una elevada tasa de ataque. Además, como se afectan personas de todas las edades, se pueden presentar formas muy graves en los adultos, pudiéndose alcanzar una letalidad global superior al 25%.

2. El sarampión en el siglo XX

Es en el siglo XX cuando mayores avances se consiguen en relación al conocimiento de la etiología de la enfermedad y a sus posibilidades de prevención. En 1911, Goldberger y Anderson lograron inyectar material procedente de enfermos a monos y reproducir en ellos la enfermedad, con lo cual la naturaleza infecciosa de la misma quedaba demostrada².

Posteriormente, en 1954, Enders y Peebles marcaron un punto de inflexión en cuanto a la prevención, al lograr propagar el virus salvaje en células de tejido renal humano como paso previo a los trabajos que permitieron desarrollar una vacuna que, finalmente, estuvo disponible en 1963⁵.

A principios de siglo, cuando no se disponía de vacuna ni tampoco de antibióticos para tratar las infecciones secundarias y cuando la malnutrición infantil era un problema generalizado, la letalidad del sarampión era superior a 10 por mil. A partir de la década de los 50, la letalidad fue disminuyendo hasta situarse a los niveles actuales de aproximadamente 1 por mil⁶; no obstante, en los países de renta baja la letalidad de algunos brotes alcanza valores globales de 10 por cien, pudiendo ser en menores de 1 año de más de 15 por cien⁷.

La vacuna cambió de manera relevante la epidemiología del sarampión. En la era prevacunal, las epidemias se producían a intervalos regulares y cuando mayor tamaño tenía la población más cortos eran los intervalos. En Estados Unidos se ha pasado de una incidencia anual de 315 por 100.000 en la era prevacunal a menos de 1 por 100.000 a partir de 1992².

Gracias a la vacuna y a los programas de vacunación que se pusieron en marcha inicialmente en los países desarrollados, la reducción de la morbilidad y de la mortalidad fueron espectaculares, hasta el punto que en 1966 se propuso en Estados Unidos el objetivo de eliminación de la enfermedad⁸ y se reformularon los objetivos en 1978 y en 1993⁹. En los primeros veinte años de vacunación, se estima que sólo en Estados Unidos y aunque las coberturas no eran elevadas (61% en 1985),¹⁰ se evitaron 52 millones de casos, 5.200 muertes y 17.400 casos de retraso mental¹¹. También se observó un cambio en la epidemiología, pasándose de una situación en la que menos del 10% de los casos se producían en mayores de 10 años, a otra en la que más del 40 % de los casos se producían por encima de dicha edad. Este es un dato importante

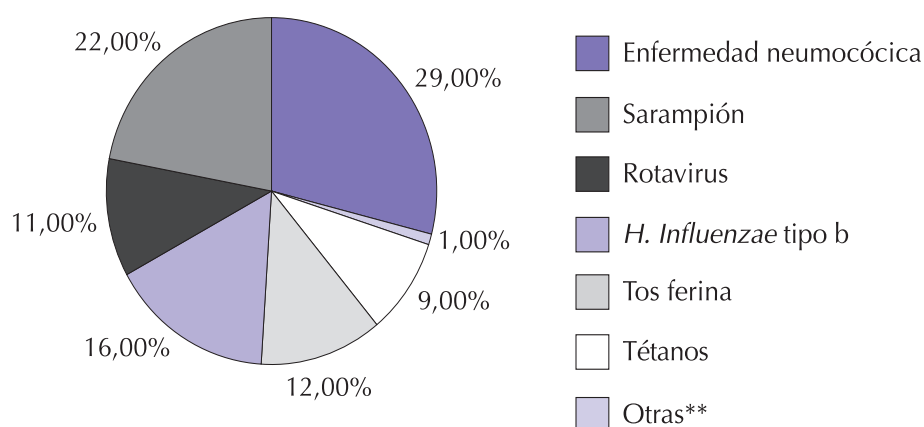
porque el riesgo de morir a causa del sarampión es máximo en los menores de 1 año, pero a partir de esa edad se incrementa a medida que aumenta la edad¹².

En el año 2000 se estima que se produjeron a nivel mundial 39,9 millones de casos, 777.000 defunciones y 28 millones de Años de Vida Perdidos Ajustados por Discapacidad (AVPAD)¹³. Un hecho a destacar es que en algunas regiones del mundo, el sarampión es responsable de una importante proporción de las defunciones que se producen en menores de 5 años: en África supone el 2% y en el sudeste asiático el 1%¹⁴.

Sin embargo, aunque se ha conseguido eliminar la enfermedad endémica de zonas geográficas más o menos extensas como Finlandia¹⁵, Estados Unidos⁹, Canadá¹⁶, México¹⁷ o España¹⁸, a nivel mundial el sarampión es todavía la segunda causa de muerte entre las enfermedades que se pueden prevenir por vacunación (Figura 1.1), solamente precedida por la enfermedad neumocócica¹⁹ y la cuarta causa de muerte en niños menores de 5 años (Figura 1.2) precedida por las neumonías, las diarreas y el paludismo²⁰.

Figura 1.1

*Distribución de la mortalidad por enfermedades inmunoprevenibles en menores de 5 años a nivel mundial, 2002**



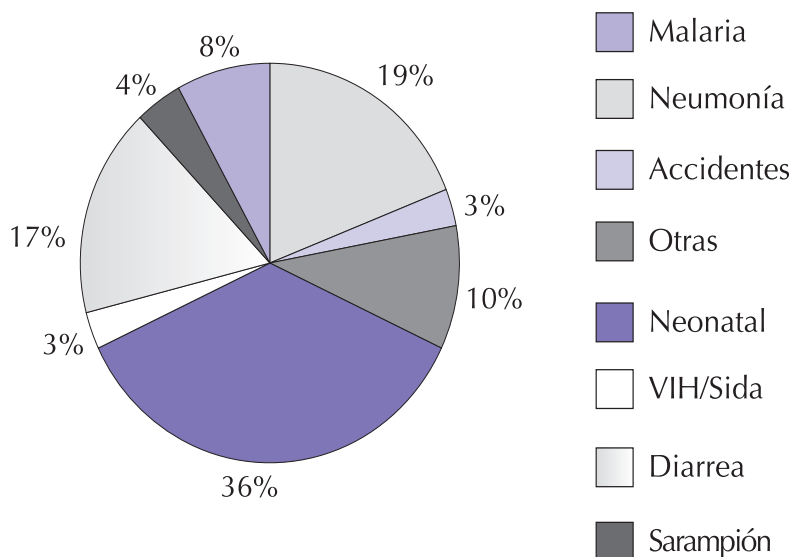
* Se estima que se produjeron 2,5 millones de muertes en menores de 5 años por enfermedades inmunoprevenibles.

**Difteria, hepatitis B, encefalitis japonesa, enfermedad meningocócica, poliomielitis y fiebre amarilla.

Fuente: CDC, 2006¹⁹.

Figura 1.2

Causas de muerte en los niños menores de 5 años a nivel mundial, 2000-03



En Europa, las políticas de vacunación con dos dosis que han ido adoptando los países han comportado un descenso muy importante en el número de casos en la última década del siglo XX, pasándose de más de 300.000 casos notificados en 1991 a menos de 40.000 en el año 2000, lo cual supone un descenso del 87% (Tabla 1.1). Sin embargo, este descenso no ha sido homogéneo, ya que se ha producido fundamentalmente en los países de Europa Occidental, mientras que en los países de Europa Central y del Este el descenso ha sido inferior al 50%²¹.

3. Retos que plantea el sarampión en el siglo XXI

A pesar de que en los últimos veinte años se han producido incrementos muy importantes en las coberturas vacunales y de que a medida que aumentan las coberturas de vacunación se van disminuyendo el número de muertes por sarampión (Figura 1.3), los retos que plantea en sarampión en el siglo XXI son todavía muchos²².

En mayo de 2003 la Asamblea Mundial de la Salud adoptó una resolución que instaba a los países miembros a que en el año 2005 se redujeran las de-

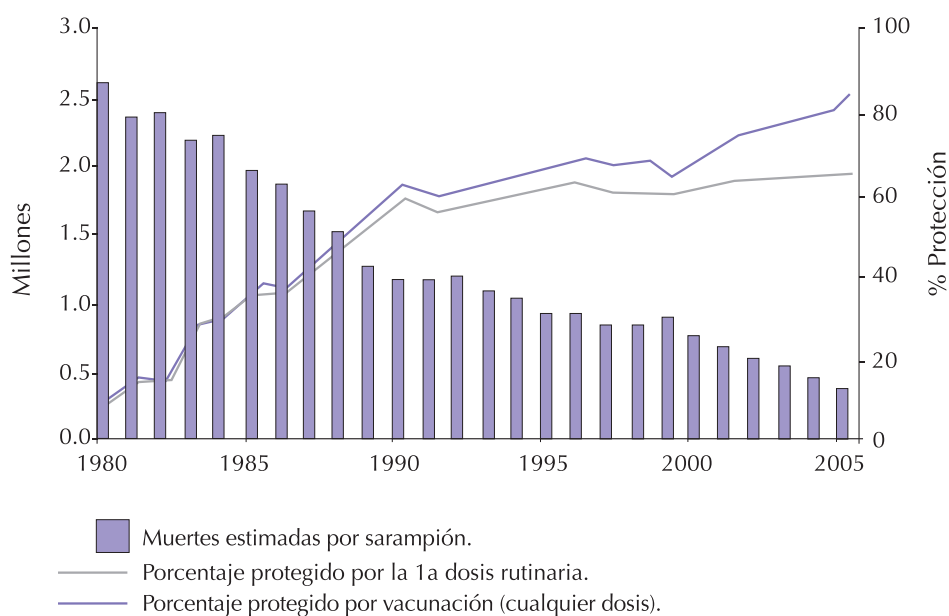
Tabla 1.1.— Número de casos de sarampión notificados en la Región Europea de la OMS según la Subregión, 1991 y 2000

Subregiones	N° de casos de Sarampión		Descenso (%)
	1991	2000	
Europa Occidental	237.658	14.871	93,7
Europa Central y del Este	31.585	17.228	45,5
Nuevos estados independientes	43.164	7.234	83,2
<i>Total</i>	312.407	39.333	87,4

Fuente: Spika JS et al., 2003²¹.

Figura 1.3

Evolución del número anual de defunciones por sarampión y de coberturas vacunales a nivel mundial, 1980-2005



Fuente: Wolfson LJ, et al., 2007²².

funciones por sarampión que se habían producido en el año 1999, estableciendo que debía considerarse prioritario un conjunto de 45 países (Tabla 1.2) en los que el problema del sarampión era más importante²³.

Tabla 1.2.— Relación de los 45 países considerados prioritarios por la OMS y la UNICEF para la reducción de la mortalidad por sarampión

Afganistán, Angola, Bangladesh, Benin, Burkina Faso, Burma, Burundi, Camboya, Camerún, Republica central Africana, Chad, Congo, Costa de Marfil, Republica democrática del Congo, Djibouti, Guinea Ecuatorial, Eritrea, Etiopia, Gabón, Ghana, Guinea, Guinea-Bissau, India, Indonesia, Kenya, Republica democrática popular de Laos, Liberia, Madagascar, Malí, Mozambique, Nepal, Níger, Nigeria, Paquistán, Papua Nueva Guinea, Ruanda, Senegal, Sierra Leone, Somalia, Sudan, Togo, Uganda, Tanzania, Vietnam, Zambia.

Fuente: WHO, 2001²³.

Globalmente, el objetivo se ha conseguido, ya que el descenso alcanzado en el número de defunciones ha sido del 60%, pero en la Región del Sudeste Asiático el descenso ha sido sólo del 27%. Lógicamente, este hecho está en relación con las coberturas de vacunación, que globalmente han pasado del 71% en 1999 al 77% en 2005, pero que en el sudeste asiático sólo fueron del 65% en 2005 (Tabla 1.3). Debe destacarse que los AVPAD siguen siendo muy elevados en el Sudeste Asiático y en África, suponiendo el 50% y el 36% respectivamente del total de AVPAD (Tabla 1.4).

A los logros alcanzados han contribuido, sin duda alguna, las denominadas Actividades Suplementarias de Inmunización (ASI), que pretenden ofrecer una segunda oportunidad de vacunación antisarampión a los niños comprendidos entre los 9 meses y los 14 años de edad. Esta segunda oportunidad es necesaria para aumentar la probabilidad de que cada niño reciba por lo menos una dosis y para aumentar la proporción de niños que estén completamente protegidos porque hayan recibido dos dosis. Hay que tener en cuenta que cuando la primera dosis se ha recibido a los 9 meses de edad no todos los niños desarrollan una respuesta protectora, por lo que la administración de una segunda dosis posteriormente aumenta la probabilidad de alcanzar una inmunidad protectora²⁴.

Durante el año 2005 un total de 171 países ofrecieron a los niños una segunda oportunidad, ya fuera mediante campañas masivas o mediante la introducción de la segunda dosis de vacuna antisarampión o triple vírica en los calendarios de vacunación sistemática frente a los 125 que lo habían hecho en 1999 (Figura 1.4)²².

Tabla 1.3.— Cobertura de la primera dosis de vacuna antisarampión y número estimado de muertes por Región de la OMS, 1999 y 2007

País	1999			2005			Descenso en defunciones por sarampión (%)
	Cobertura Vacunal (%)	Nº defunciones (IC*)	Tasa Mortalidad ^{4s}	Cobertura Vacunal (%)	Nº defunciones (IC*)	Tasa Mortalidad	
África	50	506.000 (370.000-658.000)	177	65	126.000 (93.000-164.000)	168	75
Américas	92	<1.000	32	92	<1.000	26	-
Mediterráneo Oriental	73	102.000 (75.000-132.000)	105	82	39.000 (26.000-53.000)	94	62
Europa	90	<1.000	27	93	<1.000	25	-
Asia Sudoriental	59	237.000 (171.000-310.000)	98	65	174.000 (126.000-233.000)	82	27
Pacífico Occidental	85	27.000 (18.000-38.000)	44	87	5.000 (3.000-8.000)	37	81
Total	71	873.000 (634.000-1.140.000)	90	77	345.000 (247.000-458.000)	82	60

* Basados en simulaciones de Monte Carlo que asumen incertezas en cobertura vacunal, letalidad y subnotificación.
& por 1.000 nacidos vivos.
Fuente: Wolfson LJ, et al., 2007²².

Tabla 1.4.— *Sarampión: número estimado de casos, muertes y años de vida perdidos ajustados por discapacidad (AVPAD) por Regiones de la OMS, 1999 y 2005*

	1999			2005		
	AVPAD	Nº Muertos	Nº Casos	AVPAD	Nº Muertos	Nº Casos
Américas	8.000	<1.000	408.000	<1.000	<1.000	<1.000
Europa	35.000	<1.000	501.000	9.000	<1.000	170.000
Pacífico Occidental	961.000	27.000	6.660.000	180.000	5.000	1.139.000
Mediterráneo Oriental	3.573.000	102.000	4.448.000	1.383.000	39.000	2.009.000
Asia Sudoriental	8.352.000	237.000	18.085.000	6.125.000	174.000	14.057.000
África	17.746.000	506.000	13.222.000	4.419.000	126.000	3.382.000
Total	30.675.000	873.000	43.324.000	12.116.000	345.000	20.757

Fuente: Wolfson LJ, et al., 2007²².

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que todavía en el año 2005 casi 30 millones de niños no habían recibido la vacuna en su primer año de vida y que más de 600 millones de niños entre 9 meses y 15 años no habían tenido una segunda oportunidad de recibir la vacuna antisarampión (Tabla 1.5).

A la vez que se va avanzando en las coberturas de vacunación antisarampión y en la disminución del número de casos y defunciones, una nueva iniciativa, en este caso de la *Global Immunization Vision and Strategy* (GIVS), se plantea el objetivo de conseguir en 2010 una disminución del 90% de la mortalidad registrada en el año 2000. Para ello se postula que en los 45 países prioritarios en la lucha contra el sarampión debe asegurarse:

- a) Que el 90% o más de los niños se vacunen frente al sarampión en los servicios rutinarios de salud antes de cumplir el primer año de vida.
- b) Que cada tres o cuatro años se realicen ASI para de este modo conseguir ofrecer a todos los niños una segunda oportunidad mientras los servicios rutinarios de salud no garanticen la administración de una segunda dosis de vacuna antisarampión.
- c) Que se refuerce la administración de suplementos de vitamina A para el control de los casos.

Figura 1.4

Distribución mundial de las campañas para la segunda oportunidad de vacunación antisarampión, 1999-2005

1999: 125 países miembros (65%)



2005: 171 países miembros (89%)



■ Segunda oportunidad de vacunación antisarampión.

■ Sin segunda oportunidad de vacunación antisarampión.

Tabla 1.5.— *Distribución de niños que no han recibido la primera dosis en el primer año de vida y menores de 15 años que no han tenido una segunda oportunidad en 2005 por Región de la OMS*

	Niños < 1 año no vacunados	Niños < 15 años sin segunda oportunidad
África	9.055.000 (31%)	102.280.000 (17%)
Américas	1.216.000 (4%)	-
Mediterráneo Oriental	2.547.000 (9%)	84.512.000 (14%)
Europa	694.000 (2%)	-
Asia Sudoriental	12.611.000 (43%)	413.457.000 (67%)
Pacífico Occidental	3.187.000 (11%)	17.885.000 (3%)
Total	29.311.000 (100%)	618.133.000 (100%)

Fuente: Wolfson LJ, et al., 2007²².

En Europa, en el año 1998, la Región Europea de la OMS elaboró un plan estratégico para la eliminación del sarampión con el objetivo de eliminar la circulación autóctona antes del fin del año 2007, pero la implementación de dicho plan fue muy desigual y mientras que en algunos países como Finlandia se lograba mantener la situación de eliminación ya alcanzada en 1994²⁵, y en otros como España se adoptaban desde el año 2001²⁶ las medidas planteadas de vigilancia exhaustiva de todos los casos y mantenimiento de elevadas coberturas con dos dosis de vacuna triple vírica²⁶, en muchos países se seguía con una sola dosis de vacuna triple vírica y las coberturas eran bajas debido fundamentalmente al fenómeno de rechazo de las vacunaciones preventivas de los movimientos antivacuna, al crecimiento de los grupos que rechazan las vacunas por motivos religiosos, y al aumento de la población inmigrante procedente de países con renta baja, donde las coberturas vacunales son bajas y se trata de personas que no siempre pueden beneficiarse de los programas de vacunación de los países de acogida. Por todo ello, en el año 2003 se analizó la situación y las metas alcanzadas hasta el momento, y ante la dificultad de algunos países para poner en marcha planes nacionales, se pospuso hasta el año 2010 el objetivo de eliminación del sarampión endémico en los países de la región²⁷.

Desde entonces se han producido progresos especialmente en cuanto a la notificación de los casos y al apoyo de los laboratorios para su confirmación,

de manera que en el año 2005 ya el 54% de los países miembros notificaron una incidencia inferior a un caso por millón de habitantes, pero todavía se producen importantes brotes en la región, algunos con varios centenares de casos y algunas defunciones como los ocurridos en Alemania, con más de mil casos y tres defunciones²⁸, en Ucrania, con más de 7000 casos y 16 defunciones,²⁹ o el brote registrado en la comunidad gitana de Europa que ha ocasionado más de 6000 casos y 14 defunciones³⁰.

En la Tabla 1.6 se muestran los casos notificados en el año 2006 en Europa según fueran importados o autóctonos³¹. De la epidemiología del sarampión en España se tratará en el capítulo 7.

Dada la importancia del problema que supone el sarampión para la salud de la población a nivel mundial, y especialmente para los países en vías de desarrollo en los que se concentra el 95% de las defunciones por causa de la enfermedad³², la OMS y la UNICEF consideran prioritarios los programas de lucha contra el sarampión, que además resultan claramente eficientes, algo que no siempre ocurre con las enfermedades inmunoprevenibles^{33,34}. En los diversos estudios realizados para evaluar la razón beneficio-coste de la vacunación, tanto con una como con dos dosis, los resultados han sido coincidentes en el sentido de que por cada dólar invertido en programas de vacunación los beneficios en términos económicos han sido superiores a cuatro dólares, es decir más de cuatro veces el dinero invertido^{35,36}.

La ausencia de reservorio animal, la existencia de un único serotipo, la estabilidad antigénica y la disponibilidad de una vacuna segura y eficaz, permitieron considerar el sarampión una enfermedad erradicable a nivel mundial^{37,38}. Además de la carga social y sanitaria que suponen los casos y defunciones a los que se ha hecho referencia anteriormente, la carga económica que suponen los brotes de sarampión es también muy importante. A título ilustrativo, puede señalarse que el coste estimado de un caso de sarampión en 1994 en los Estados Unidos era de 1.000 dólares,³⁹ y que el coste de un brote reciente en Indiana (Estados Unidos), donde las coberturas con dos dosis de vacuna triple vírica previas a la aparición del brote eran del 98 % y que ocasionó un total de 34 casos, fue de 167.685 dólares⁴⁰.

Por todo ello, la consecución de la eliminación del sarampión de países y regiones como paso previo a la eliminación a nivel mundial sigue planteándose como objetivo necesario³², si bien factores como la elevada prevalencia de la infección por VIH, condición que puede comportar una baja efectividad de la vacuna^{39,41} o la falta de apoyo político por parte de algunos gobiernos, pueden retrasar su consecución.

La elevada transmisibilidad del virus⁴², el hecho de que el riesgo de muerte aumente con la edad,¹² y que la principal causa de la aparición de brotes y del mantenimiento de la endemia sea la falta de cumplimiento de los progra-

Tabla 1.6.— Distribución de los casos de sarampión notificados en Europa según la fuente de infección (febrero 2007)

País	Fuente				País	Fuente			
	Importado	Asociado al Importado	Desconocido	Autóctono		Importado	Asociado al Importado	Desconocido	Autóctono
Albania		42	17	9	Italia				54
Alemania				2277	Kazajstán				109
Andorra	1			1	Kirgistán	8	12	2	4
Armenia				127	Latvia	3			15
Austria				26	Lituania				1
Azerbaiján				393	Luxemburgo				7
Bélgica	2		9	5	Malta				
Bielorrusia				160	Mónaco				
Bosnia-Herzegovina				19	Montenegro				
Bulgaria	1				Noruega				
Croacia	2				Polonia				121
Chipre					Portugal		1		
Dinamarca	5			22	Reino Unido				773
Eslovaquia					República Checa	1			1
Eslovenia					República de Macedonia				1
España	20		6	323	República de Moldova				34
Estonia	2			25	Rumania				2316
Federación Rusa				1153	San Marino				
Finlandia					Serbia				
Francia				44	Suecia	11		6	2
Georgia				815	Suiza				41
Grecia				506	Tayikistán				11
Holanda			1		Turkmenistán				
Hungría	1		1		Turquía				34
Irlanda				100	Ucrania				44534
Islandia					Uzbekistán				823
Israel				8					

Fuente: OMS³¹

mas de vacunación, tanto a nivel general como en colectivos muy específicos cuya identificación es necesaria^{43,44}, son motivos muy claros para mantener los objetivos planteados.

Por otro lado, el obstáculo que pudiera ser la hipotética fuente de infección de las infrecuentes pero posibles infecciones inaparentes ha quedado descartado, ya que no se han descrito nuevas infecciones a partir de ellas⁴⁵. Igualmente, se ha podido demostrar que los casos en adultos se producen en personas que no han sido vacunadas y que no han tenido exposiciones previas, considerado altamente improbable que la susceptibilidad de la población adulta pueda mantener una situación de endemia^{39,46,47}. Por todo ello la clave de los programas de eliminación sigue siendo alcanzar y mantener elevadas coberturas con dos dosis de vacuna en la población infantil.

4. Bibliografía

1. Scheneider-Schaulies S, Tr Meulen V. Measles. En: Zuckerman AJ, Banatrala JE, Pattism JR, Griffiths PD, Schoubb BD, editors. Principles and Practice of Clinical Virology. 5ª ed. Chichister: John Wiley & Sons; 2004. p. 399-426.
2. Cherry JD. Measles virus. En: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5ª ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 2283-304.
3. Griffin DE. Measles virus. En: Knipe DM, Howley PM, editors. Fields Virology. 5ª ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 1551-85.
4. Papania MJ, Orenstein WA. Defining and assessing measles elimination goals. J Infect Dis. 2004; 189 Suppl 1: S23-6.
5. Gershon AA. Measles virus (Rubeola). En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6ª ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 2031-8.
6. Gindler J, Tinker S, Markowitz L, Atkinson W, Dales L, Papania MJ. Acute measles mortality in the United States, 1987-2002. J Infect Dis. 2004; 189 Suppl 1: S69-77.
7. Nandy R, Handzel T, Zaneidou M, Biey J, Caddy RZ, Perry R, Strebel P, Cairns L. Case-fatality rate during a measles outbreak in eastern Niger in 2003. Clin Infect Dis. 2006; 42: 322-8.
8. Conrad JL, Wallace R, Witte JJ. The epidemiologic rationale for the failure to eradicate measles in the United States. Am J Public Health. 1971; 61: 2304-10.
9. Orenstein WA, Papania MJ, Wharton ME. Measles elimination in the United States. J Infect Dis. 2004; 189 Suppl 1: S1-3.

10. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccination coverage of 2-years-old children – United States, 1991-1992. *Morb Mortal Wkly Rep.* 1994; 42: 985-7.
11. Bloch AB, Orenstein WA, Stetler HC, Wassilak SG, Amler RW, Bart KJ, et al. Health impact of measles vaccination in the United States. *Pediatrics.* 1985; 76: 524-32.
12. Williams JR, Manfredi P. Ageing populations and childhood infections: the potential impact on epidemic patterns and morbidity. *Int J Epidemiol.* 2004; 33: 566-72.
13. Stein CE, Birmingham M, Kurian M, Duclos P, Strebel P. The global burden of measles in the year 2000 - a model that uses country- specific indicators. *J Infect Dis.* 2003; 187 Suppl 1: S8-14.
14. Morris SS, Black RE, Tomaskovic L. Predicting the distribution of under-five deaths by cause in countries without adequate vital registration systems. *Int J Epidemiol.* 2003; 32: 1041-51.
15. Peltola H, Heinonen OP, Valle M, Paunio M, Virtanen M, Karanko V, et al. The elimination of indigenous measles, mumps, and rubella from Finland by a 12-year, two-dose vaccination program. *N Engl J Med.* 1994; 331: 1397-402.
16. King A, Varughese P, De Serres G, Tipples GA, Waters J. Measles elimination in Canada. *J Infect Dis.* 2004; 189 Suppl 1: S236-42.
17. Santos JI, Nakamura MA, Godoy MV, Kuri P, Lucas CA, Conyer RT. Measles in Mexico, 1941-2001: interruption of endemic transmission and lessons learned. *J Infect Dis.* 2004; 189 Suppl: S243-50.
18. Peña-Rey I, Castellana T, Suárez B, Alcalde E, Martínez de Aragón MV. Evaluación del Plan de eliminación del sarampión en España. Año 2005. *Boletín Epidemiológico Semanal.* 2006; 14: 121-7.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine preventable deaths and the global immunization vision and strategy, 2006-2015. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2006; 55: 511-5.
20. Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE; WHO Child Health Epidemiology Reference Group. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet.* 2005; 365: 1147-52.
21. Spika JS, Wassilak S, Pebody R, Lipskaya G, Deshevoi S, Guris D, et al. Measles and rubella in the World Health Organisation European Region. Diversity creates challenges. *J Infect Dis.* 2003; 187 Suppl 1: S191-7.
22. Wolfson LJ, Strebel PM, Gacic-Dobo M, Hoekstra EJ, McFarland JW, Hersh BS; Measles Initiative. Has the 2005 measles mortality reduction goal been achieved? A natural history modelling study. *Lancet.* 2007; 369: 191-200.

23. World Health Organisation. United Nations Children's Fund. Measles mortality reduction and national elimination strategic plan 2001-2005. Geneva: World Health Organization; 2001.
24. World Health Organisation. International note global measles mortality reduction and regional elimination, 2000 – 2001. *Wkly Epidemiol Rec.* 2002; 77: 50-55, 58-61.
25. Peltola H, Davidkin I, Valle M, Paunio M, Hovi T, Heinonen OP, et al. No measles in Finland. *Lancet.* 1997; 350: 1364-5
26. Amela C, Pachon I. La vigilancia epidemiológica del sarampión en el contexto del "Plan de acción de eliminación del sarampión en España". *Boletín Epidemiológico Semanal.* 2000; 168: 169-80.
27. World Health Organisation. Regional Office for Europe. Strategic plan for measles and congenital rubella infection in the European Region of WHO. Copenhagen: World Health Organization; 2003. Disponible en: <http://www.Euro.who.int/document/c81567.pdf>.
28. Van Treeck U. Measles outbreak in Germany: over 1000 cases now reported in Nordrhein Westfalen. *Euro Surveill.* 2006; 11(5).
29. Spika JS, Aidyralieva C, Mukharskaya L, Kostyuchenko NN, Mulders M, Lipskaya G et al. Measles outbreak in the Ukraine, 2005-2006. *Euro surveill* 2006; 11: E060309.1
30. Loewenberg S. The health of Europe's most marginalised populations. *Lancet.* 2006; 368: 2115.
31. World Health Organisation. Measles and rubella. Vaccine-preventable diseases and Immunization Programmme. Copenhagen: World Health Organization Europe; 2007.
32. Muller CP, Kremer JR, Best JM, Dourado I, Triki H, Reef S. Reducing global disease burden of measles and rubella: report of the WHO Steering Committee on research related to measles and rubella vaccines and vaccination, 2005. *Vaccine.* 2007; 25: 1-9.
33. Miller MA, Hinman AR. Economic analyses of vaccine policies. En: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccine.* 5a ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 1593-609.
34. Acharya A, Diaz-Ortega JL, Tambini G, de Quadros C, Arita I. Cost-effectiveness of measles elimination in Latine America and the Caribbean: a prospective análisis. *Vaccine.* 2002; 20: 3332-41.
35. Salleras L, Domínguez A. Vacuna antisarampión. En: Salleras L. editor. *Vacunaciones Preventivas. Principios y aplicaciones.* 2ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 217-43.
36. Pelletier L, Cheng P, Duclos P, Manga P, Scout J. A benefit-cost analysis of two dose measles immunization in Canada. *Vaccine.* 1998; 16: 989-96.

37. Dowdle WR. The principles of disease elimination and eradication. *Bull World Health Organ.* 1998; 76 Suppl 2: 22-5.
38. Centers for Disease Control and Prevention. Global disease elimination and eradication as public health strategies. *Morb Mortal Wkly Rep.* 1999; 48 Suppl: 1-208.
39. Orenstein WD, Strebel PM, Papania M, Sutter RW, Bellini WJ, Cochi SL. Measles eradication: is it in our future? *Am J Public Health* 2000; 90: 1521-5.
40. Parker AA, Staggs W, Dayan GH, Ortega-Sánchez IR, Rota PA, Lowel et al. Implications of a 2005 measles outbreak in Indiana for sustained elimination of measles in the United States. *N Engl J Med.* 2006; 355: 447-55.
41. Moss WJ, Griffin DE. Global measles elimination. *Nature Rev Microbiol.* 2006; 4: 900-8.
42. Ehresmann KR, Craig WH, Grimm MB, Norton CA, MacDonald KL, Osterholm MJ. An outbreak of measles at an international sporting event with airborne transmission in a domed stadium. *J Infect Dis.* 1995; 171: 679-83.
43. Hutchins SS, Bellini WJ, Coronado V, Jiles R, Wooten k, de la Disma A. Population immunity to measles in the United States, 1999. *J Infect Dis.* 2004; 189 Suppl 1: S91-7.
44. National Vaccine Advisory Committee. The measles epidemic. The problems, barriers and recommendations. *JAMA.* 1991; 166: 1547-52.
45. Lievano FA, Papania MJ, Helfand RF, Harpaz R, Walls L, Katz RS et al. Lack of evidence of measles virus shedding in people with inapparent measles virus infections. *J Infect Dis.* 2004; 189 Suppl 1: S165-89.
46. Hersh BS, Tambini G, Nogueira AC, Carrasco P, de Cuadros CA. Review of regional measles surveillance data in the Americas, 1996-99. *Lancet.* 2000; 355: 1943-8.
47. Ehresmann KR, Crouch N, Henry PM, Hunt JM, Habedank TL, Bowman R, et al. An outbreak measles among unvaccinated young adults and measles seroprevalence study: implications for measles outbreak control in adult populations. *J Infect Dis.* 2004; 189 Suppl 1: S104-7.

CAPÍTULO 2

El virus del sarampión

Rafael Fernández Muñoz. Virología, Hospital “Ramón y Cajal”, Madrid.

Beatriz Muñoz Duque. Virología, Hospital “Ramón y Cajal”, Madrid.

Ángela Serrano-Pardo. Virología, Hospital “Ramón y Cajal”, Madrid.

Juán Carabaña Escudero. Duke University Medical School, N.C. USA.

Montserrat Caballero Martínez. Duke University Medical School, N.C. USA.

Paloma Borrajo Litón. Duke University Medical School, N.C. USA.

Javier Ortego Alonso. Duke University Medical School, N.C. USA.

María Luisa Celma Serrat. Duke University Medical School, N.C. USA.

1. Introducción

El virus del sarampión (VS) pertenece al género *Morbillivirus* de la familia *Paramixoviridae*^{1,2}, la cual comprende virus agentes etiológicos de un gran número de enfermedades infecciosas de interés para la salud humana y animal. Algunas de estas enfermedades se conocen desde hace tiempo, como el caso del sarampión, o la parotiditis, y otras se han descubierto recientemente como las infecciones por virus Nipah o Hendra. Todos los miembros de la familia comparten las características de tener una única molécula de RNA de cadena sencilla y de polaridad negativa como genoma, un orden similar de los genes que codifican para proteínas análogas, una estrategia semejante de replicación y transcripción génicas y unos procesos similares de entrada del virus en la célula y de morfogénesis de la partícula viral. En este capítulo se describen las características biológicas del virus del sarampión.

El género de los *Morbillivirus*, además del VS incluye a otros virus importantes patógenos para mamíferos como son el virus de la peste bovina, el virus de la peste de los pequeños rumiantes, ambos causantes desde la antigüedad de plagas devastadoras en ganado, el virus del moquillo canino, o el de las focas y delfines que recientemente han diezmando poblaciones naturales de estos animales.

Análisis filogénéticos de secuencias de RNA de sus genes sugieren que el virus de la peste bovina y el VS podrían haber tenido un precursor común, y es concebible que un salto entre especies hubiera tenido lugar con la domesticación y cría de bóvidos en estrecha convivencia con poblaciones humanas de suficiente tamaño para mantener el virus circulante, posiblemente en las antiguas ciudades de Mesopotamia, hace tres o cuatro mil años. Existen descripciones imprecisas de la enfermedad del sarampión desde la antigüedad, y

Razhes, médico árabe que vivió entre los siglos IX y X, lo describe como una variante de la viruela.

El VS lo aisló por primera vez en cultivos celulares en 1954 John Enders³, quien lo atenuó y obtuvo la primera vacuna origen de las empleadas hoy. A pesar de disponer en la actualidad de una vacuna atenuada eficaz, el VS sigue constituyendo uno de los principales patógenos infantiles a nivel mundial, causando más de medio millón de muertes anuales.

2. El virión

2.1. Estructura de las partículas víricas

Como el resto de paramyxovirus las partículas de VS constan de una nucleocápsida helicoidal, que en este caso tiene un diámetro de 21 nm, con un paso de 6 nm y una cavidad central de 5 nm de diámetro que alberga la molécula de RNA viral (Figura 2.1). La nucleocápsida está fundamentalmente constituida por la Nucleoproteína (N), y a ella se asocian la Fosfoproteína (P), y la Polimerasa (L). Estas tres proteínas están implicadas en la replicación y transcripción del ARN viral. Las nucleocápsidas están cubiertas por una envuelta membranosa adquirida durante la gemación de la partícula de la membrana celular en la que se insertan las dos glicoproteínas virales, la Hemaglutinina (H) y la proteína de Fusión (F). En el VS no se ha detectado actividad neuramidinasa, rasgo que se ha considerado característico del género *Morbillivirus*, aunque recientemente se ha detectado esta actividad enzimática en el virus de la peste bovina. La proteína de Matriz (M) forma una cubierta interna adyacente a la membrana viral. Las partículas virales son pleomorfas y de dimensiones variables entre unos 100 y 350 nm. El tener membrana y nucleocápsida elongada determina la labilidad del VS.

2.2. El genoma, variabilidad y evolución. Estirpes y genotipos.

Como el resto de los paramyxovirus el genoma del VS lo constituye una única molécula de RNA de polaridad negativa (complementaria a la que codifican las proteínas virales) de 15.894 nucleótidos de longitud cuya secuencia se conoce para la estirpes vacunales (Figura 2.2) y varios aislados primarios⁴. Para el VS se cumple la denominada regla del 6 enunciada por Calain y Roux para el paramyxovirus Sendai, según la cual para que el RNA viral se multiplique eficientemente ha de tener un número de nucleótidos que sea múltiplo de 6. Una explicación probable es que cada monómero de la proteína N se asocia a 6 nucleótidos del RNA y que el extremo 3' del RNA ha de estar en una posición precisa con respecto a la proteína N para que se inicie

Figura 2.1

Virión del virus del sarampión

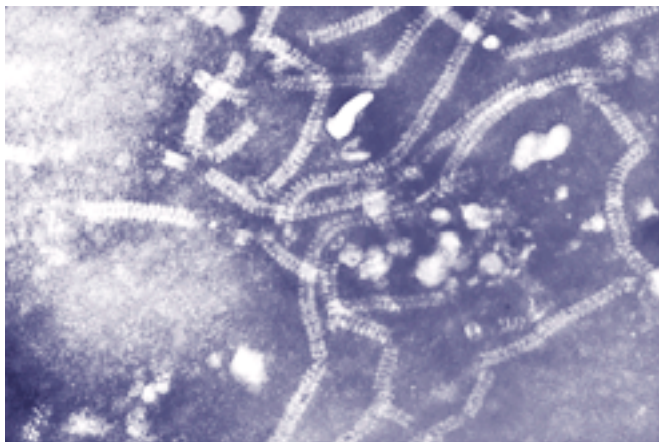
Figura 2.1a

Esquema de una partícula vírica



Figura 2.1b

Microfotografía electrónica de la nucleocápsida de VS por tinción negativa a 70.000 aumentos (M.L. Celma y R. Fernández-Muñoz, Virología, Hospital Ramón y Cajal)



la replicación del genoma viral. La regla del 6 no se cumple para otros paramyxovirus en los que el tamaño de la nucleoproteína es distinto.

El extremo 3' del genoma comienza con una secuencia líder de 52 nucleótidos en la que se ha definido un promotor principal de 16 nucleótidos que es complementario con los 15 nucleótidos del promotor principal del extremo 5', pudiendo formarse una horquilla intramolecular que circularizaría el RNA viral. En la Figura 2.2 se muestra el orden de los genes y los marcos de lectura (*Open Reading Frames, ORF*) utilizados para cada proteína. En el gen P del VS se observó por primera vez para un virus el fenómeno de edición mediante la inserción en el RNA mensajero de bases no codificadas por el RNA molde por la polimerasa viral durante la transcripción. Así, mediante la inserción de una G se cambia el marco de lectura y se transcribe el RNA mensajero para la proteína no estructural V. Por otro lado, la transcripción del gen P utilizando distintos sitios de iniciación y de terminación, sin producirse edición, genera un mRNA para la proteína viral no estructural C. Estos fenómenos de elección de distintos sitios de iniciación y terminación por los ribosomas o la edición co-transcripcional de RNA mensajeros constituyen ejemplos de cómo los virus RNA han aumentado la capacidad de codificación de sus genomas.

Figura 2.2
Mapa de genes y marcos de lectura de proteínas en el genoma de VS (Martín Billeter, et al.)



Aunque el VS es un virus monotípico, para el que no se han encontrado serotipos, la secuenciación de distintos genes para un considerable número de aislados de diferentes áreas geográficas, permitió hace más de un decenio agrupar a los virus en grupos evolutivos a los que se denominó genotipos^{5,6}. Los distintos genotipos circulan predominantemente en determinadas áreas geográficas en las que en la época prevacunal circularon por años⁵⁻⁷. La comparación de la secuencia de los genomas de los aislados a lo largo de decenios en un área geográfica altamente poblada, la Comunidad de Madrid, permitió identificar un patrón temporal en el que un genotipo circula por años y es sustituido por otro genotipo procedente de otro área geográfica. Este patrón temporal se ha observado luego en otras áreas geográficas altamente pobladas en Australia y Alemania. El patrón de sustituciones sucesivas se va haciendo más marcado en la época post vacunal (alrededor de 1985 en España) cuando los brotes importados afectan a la mayoría de la personas susceptibles y se interrumpe temporalmente la circulación continua⁸.

Los genotipos circulantes de VS manifiestan una variabilidad intragenotípica en un brote relativamente baja, y en nuestro laboratorio hemos calculado para el gen H una velocidad de mutación de aproximadamente 5×10^4 cambios de nucleótido al año de circulación para una posición en el genoma⁶, que es unas 10 veces menor que la de la deriva de H para el virus de la gripe. No se ha encontrado evidencia de recombinación natural entre distintos genotipos⁶, aunque no se pueda descartar que en algún caso en la era prevacunal infecciones múltiples de un paciente pudieran haber resultado en recombinación genética. Algunos genotipos podrían haberse extinguido, como el genotipo F, que circuló en Madrid en los años 1960^{5-7,9}. Diversos trabajos han permitido sentar las bases para poder utilizar la epidemiología molecular de VS en el seguimiento de la eficacia de los planes preventivos frente al virus, de cara a su eliminación regional y una posible futura erradicación.

2.3. Partículas defectivas

Desde hace décadas se conocen en cultivos celulares partículas de VS que contienen nucleocápsida con genomas incompletos, en general conservando las secuencias de los extremos^{1,2}. Estas partículas defectivas, posiblemente por competición en su replicación con los genomas completos, interfieren en la multiplicación de éstos, constituyendo partículas defectivas interferentes. Se han encontrado en proporción sustancial en las preparaciones de las vacunas antisarampión¹⁰ sin que se haya podido probar su papel en la atenuación vacunal. Así mismo, se han detectado en cerebros de pacientes con Panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) proponiéndose su posible papel en la persistencia de la infección por VS. Sin embargo, estudios cuantitativos

en casos de cerebros de pacientes con PEES indican que los genomas defectivos presentes en algunos casos no alcanzan una proporción de moléculas de RNA capaces de modular la multiplicación de los genomas completos de VS en los cerebros de pacientes con PEES⁵.

3. El ciclo infeccioso

3.1. Receptores y tropismo celular

Los aislados primarios del VS presentan un rango estrecho de especies en cuyas células se multiplica, y así sólo puede hacerlo eficazmente en algunas células humanas o de primates que expresan los receptores adecuados. Por otro lado, la susceptibilidad a la infección también puede determinarse por otros factores intracelulares dependientes de especie. Los receptores hasta ahora identificados para el VS son dos proteínas de membrana celular implicadas en la regulación de la respuesta inmune, CD46 o cofactor de membrana para la acción del complemento identificado por Wild, Gerlier y colaboradores¹¹ y CD150 o SLAM (*Signaling Lymphocytic Activation Molecule*) identificado por Yanagi y colaboradores¹². Se sabe que la Hemaglutinina viral (H) interacciona con el dominio distal del receptor CD46, y con el dominio V de SLAM, aunque todavía no se han identificado los aminoácidos implicados en estas interacciones entre la proteína o proteínas virales y estos receptores. Una vez unida la partícula viral al receptor se produce la fusión entre las membranas viral y celular a pH neutro mediada por la proteína F, procesada por corte proteolítico a F1 y F2, y asociada a la proteína H, como lo hacen otros paramyxovirus. Una vez fusionadas ambas membranas la nucleocápsida viral se libera en el citoplasma tras la ruptura de su interacción con la matriz viral, proteína M, por mecanismos no bien conocidos.

3.2. Replicación y expresión génica

Aunque en el caso del VS, a diferencia de otros paramyxovirus, se detectan nucleocápsidas intranucleares que pueden formar cuerpos de inclusión, la evidencia disponible sugiere que los distintos pasos de la multiplicación del virus pueden tener lugar en el citoplasma celular. La RNA polimerasa del VS sintetiza RNA de dos maneras distintas: transcripción, por la que se sintetizan los mRNAs y replicación, por la que se producen nuevas copias antígenómicas y genómicas del RNA viral. En presencia de los nucleótidos trifosfatos presentes en el citoplasma comienza la transcripción primaria de las nucleocápsidas iniciándose en el extremo 3' primero la secuencia líder y de forma secuencial por parada y reiniciación los sucesivos mRNAs. Cada mRNA pre-

senta su extremo 5' metilado (*capped*) por el complejo de la polimerasa viral que también genera extremos 3' poliadenilados por un proceso de copia reiterativa de secuencias de oligo (U) del molde. En cada secuencia intergénica la polimerasa viral puede abandonar el molde y no reiniciar el gen adyacente, y así desde el extremo 3' del ARN genómico se genera un gradiente decreciente en la abundancia de mRNA virales. En el caso del VS, este gradiente es casi lineal, indicando que la polimerasa puede abandonar el molde con una probabilidad similar en cada secuencia intergénica, y la pendiente es más pronunciada en infecciones persistentes en cultivo o en pacientes que en infecciones líticas. De esta forma el virus puede modular la cantidad relativa que se produce de cada una de las proteínas virales y así modificar el curso de la infección.

En el caso del VS también se ha detectado terminación ineficaz de la transcripción de distintos genes virales, lo que genera ARNm dicistrónicos como P-M, de los cuales sólo se traduce en proteína el primer gen, atenuando la expresión del segundo. También en el VS se ha detectado por primera vez un mecanismo adicional de atenuación de la expresión génica de un gen por hipermutación sesgada de una base en otra. Así, en cerebros de pacientes con infecciones persistentes por VS como encefalitis sarampionosa de cuerpos de inclusión, (MIBE, por sus siglas en inglés)⁹ y, PEES^{4,9}, el gen M se ha encontrado con una elevada proporción de mutaciones de U a C que impide la expresión de la proteína, lo cual podría condicionar la persistencia del virus. Se ha postulado un modelo por el que una adenosina desaminasa presente en células del sistema nervioso convertiría adenosinas de RNA de doble banda en inosinas, las cuales se copiarían a citidinas.

La diferencia fundamental entre la replicación y la transcripción es que durante esta última la RNA polimerasa, respondiendo a señales en cis en el RNA molde, puede insertar nucleótidos G no codificados, editando así algún gen viral, o añadir una cola de Poli-(A) y así terminar la síntesis de cada mRNA. Para estas actividades la polimerasa viral requiere por un lado una secuencia homopolimérica tan corta como 3 bases para la edición de RNA mensajeros y de 4 bases para la síntesis de Poli-(A), y de secuencias heteropoliméricas adyacentes. Así todos los genes codifican por una única proteína excepto el gen P que, según se ha indicado anteriormente, produce tres proteínas (la estructural P y las dos no estructurales V y C) por edición cotranscripcional, o empleo de distinta iniciación y terminación de la transcripción.

Tras la traducción de los mRNA virales y acumulación de las proteínas del virus, comienza la síntesis del RNA antígenómico por la polimerasa viral que transcribe procesivamente el RNA genómico completo en un proceso que, a diferencia de la transcripción, requiere la síntesis continuada de proteínas. Es posible que la disponibilidad de suficiente cantidad de proteína N para en-

samblar las nucleocápsidas en las cadenas nacientes de RNA genómico (se necesitan 2.664 moléculas de N para encapsidar una cadena genómica) determine que la polimerasa no se detenga en las secuencias intergénicas o en las señales de edición, y genere un RNA antigenómico completo que copiará para multiplicar el RNA genómico.

Para el VS, como para otros virus de la subfamilia *Paramyxovirinae*, se ha observado la generación de genomas incompletos o defectivos por errores durante la replicación. Estos genomas defectivos, al poseer una ventaja replicativa, pueden interferir con la multiplicación del genoma completo y producirse en cantidades suficientes por pases a alta multiplicidad, lo que modula la infección y contribuye al establecimiento de persistencia viral. Los genomas defectivos pueden generarse por salto de la polimerasa a secuencias discontinuas del mismo RNA molde, resultando delecciones internas o bien saltar del RNA molde al RNA naciente, formando una molécula con extremos complementarios invertidos (copy backs). En aislados primarios del VS se han detectado este segundo tipo de genomas defectivos, aunque no se tiene evidencia de su posible influencia en el desenlace de las infecciones naturales.

3.3. Morfogénesis

La replicación y el ensamblaje de las nucleocápsidas del VS tiene lugar en el citoplasma (Figura 2.2). Al RNA genómico o molde se une primero la proteína de N a partir del reconocimiento de secuencias de encapsidación en las zonas líder o *trailer* del RNA para formar la RNP helicoidal (Figura 2.3), y a ésta se une el complejo P-L. La formación de la cubierta viral tiene lugar en la superficie celular, donde migran las glicoproteínas virales H y F tras su síntesis. En células polarizadas de epitelio el VS gema preferentemente por la zona apical, aunque también puede hacerlo por la basolateral, sin que aún se conozca la significación de la extensión de ambos procesos en el grado de virulencia de distintos VS salvajes. Aunque el mecanismo por el que se produce la gemación de las partículas virales del VS no se conoce bien, hay indicaciones de que es necesaria la interacción simultánea de la proteína M con la nucleocápsida y con el dominio intracitoplásmico de las glicoproteínas F y H. Así, para virus con proteína M substancialmente mutada como en pacientes con PEES no se ha observado gemación viral en tejido cerebral. Por otro lado, observaciones al microscopio electrónico sugieren que la elongación de filamentos de actina podría contribuir al proceso de gemación y salida de las partículas del VS. Recientemente se han reportado resultados que sugieren que los microdominios de la membrana plasmática ricos en esfingolípidos y colesterol (*balsas lipídicas* o *lipid rafts*), en los que se localizan preferentemente la proteínas H y F del VS posiblemente por la lipofilicidad conferida tras la palmitoi-

Figura 2.3

Ciclo de multiplicación de VS

Figura 2.3a

Esquema de ciclo celular de infección

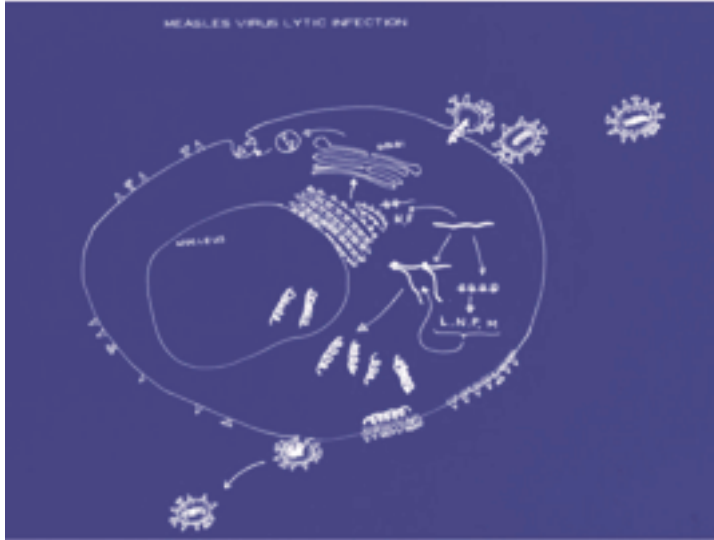
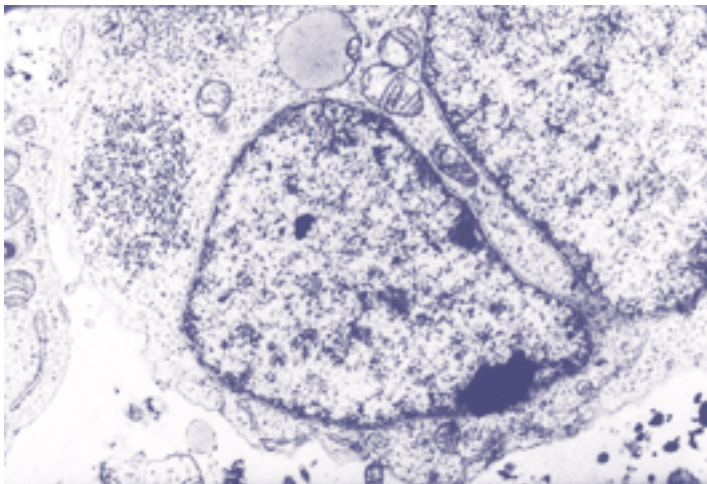


Figura 2.3b

Factoría de virus VS en citoplasma de célula linfoide infectada. Microfotografía electrónica a 15000 aumentos de un ultra corte de células linfoblastoides infectadas por un aislado de VS (R. Fernández Muñoz y M.L. Celma, Virología, Hospital Ramón y Cajal)



lación intracitoplásmica de la proteína viral de fusión F, podrían ser usados por los *Morbillivirus* como plataformas de ensamblaje y gemación¹³⁻¹⁴.

4. Patogenia

4.1. Infección natural y experimental en animales de experimentación

El VS sólo infecta naturalmente a humanos y experimentalmente a determinadas especies de simios africanos y asiáticos. El que no se conozcan reservorios animales junto a que se tenga evidencia de portadores infectivos, que sea un virus monotípico, que produzca una enfermedad de fácil diagnóstico clínico temprano, y que se disponga de una vacuna eficaz, permite esperar que en un futuro, pese a su alta capacidad de transmisión, pueda ser erradicado. En este sentido, la aparente desaparición de genotipos de VS como el F que circuló en Madrid en la década de los 1960 avala la posible erradicación. El VS se transmite por vía respiratoria, siendo el virus respiratorio conocido con la mayor eficacia de transmisión. En los días previos a la aparición del exantema y durante los primeros días del mismo, el virus presente en exudados respiratorios se transmite con extremadamente alta eficacia a través de aerosoles. VS infecta a las células epiteliales de las vías respiratorias y a células dendríticas, monocitos y linfocitos de los ganglios adyacentes empleando los receptores en la superficie celular CD46, SLAM (CD150) y quizás otros receptores aún no identificados¹⁴. Así se produce una fase de viremia que dura aproximadamente tres días tras el comienzo del exantema. El virus invade células de la dermis provocando el exantema maculopapuloso y el epitelio de las vías urinarias, secretándose en la orina durante aproximadamente de 5 a 7 días. El virus puede aislarse en los 5 días siguientes al exantema de exudado faríngeo, sangre con anticoagulante y orina. De este modo el virus produce una infección sistémica y en una segunda viremia puede invadir, aparte de la piel, las vías respiratoria bajas, causando neumonitis intersticial en hospedadores inmunocompetentes y neumonía de células gigantes en inmunocomprometidos, e infecciones intestinales graves. Debido a su marcado linfotropismo, en la infección aguda por VS se produce una importante inmunosupresión de duración recortada que hace posibles una serie de infecciones oportunistas que causan una parte de las severas complicaciones del sarampión. La invasión del sistema nervioso causa sordera permanente o muy raramente PEES en inmunocompetentes y MIBE en inmunocomprometidos.

En cuanto a modelos animales, solamente la infección con VS de primates no humanos como chimpancés reproducen la enfermedad en humanos. Otros simios, como macacos rhesus, se pueden emplear para estudiar algunos aspectos de la enfermedad.

Pequeños roedores como ratones, ratas o hamsters no se pueden infectar por la ruta natural respiratoria. Sin embargo, recientemente se han desarrollado ratones transgénicos que expresan receptores humanos para VS como CD46 y SLAM permitiendo reproducir algunos aspectos de la infección en humanos¹⁵.

La obtención por parte de Martin Billeter y colaboradores de un clon infeccioso de cDNA genómico de VS¹⁶ ha constituido un importante instrumento para obtener virus marcados con distintos trazadores como la proteína verde fluorescente para el estudio de estas infecciones en animales de experimentación.

4.2. Citopatogenia y persistencia. Mecanismos

Cuando un cultivo celular se infecta por VS, el desenlace depende del tipo de célula y de la estirpe e historia del virus. El efecto citopático típico, conocido desde que en 1954 John Enders aisló VS en cultivo celular un VS de la muestra de un paciente, es la inducción de fusión celular produciéndose sincitios o células gigantes, que pierden su viabilidad y mueren en unas horas (Figura 2.4). Estos sincitios se habían observado en algunas preparaciones histológicas procedentes de necropsias de pacientes con sarampión complicado. Sin embargo, el rescate en cultivos de células sobrevivientes a la infección por pases ciegos repetidos durante meses, en ocasiones permite obtener infecciones persistentes estacionarias, en las que todas las células están infectadas por VS, y que pasados algunos episodios de crisis se mantienen indefinidamente por años sin producir daño citopático aparente¹⁷. Así pueden seleccionarse un variante de VS y unas células que pueden persistir en equilibrio por largos periodos de tiempo produciendo partículas virales infectivas en menor título, que se distinguen en algunos cambios de nucleótidos en su genoma y en su fenotipo. Cuando se enfrentó este virus persistente a las células originales, que se habían mantenido congeladas, en vez de producir como el virus parental un extenso daño citopático sincitial, reproducía una infección persistente indistinguible de la que procede. Así, se pudo concluir que variantes de VS pueden llevar en su genoma determinantes de persistencia. Cuando este virus persistente se enfrentó a una amplia gama de distintas líneas celulares humanas, en general producía un escaso efecto citopático con escasa formación de sincitios. Sin embargo, en algunas líneas celulares este virus producía un importante y rápido efecto citopático en ausencia de formación de sincitios, indicando que VS puede matar células por otro mecanismo distinto a la fusión celular. Al sospechar algún tipo de suicidio celular inducido por el virus, encontramos la referencia de la descripción de la apoptosis en tumores y células tumorales de Kerr y Wyllie en 1972 y al realizar los ensayos de condensación de la cromatina

Figura 2.4

Efectos citopáticos de VS: fusión celular y apoptosis

Figura 2.4a

Sincitios producidos por VS

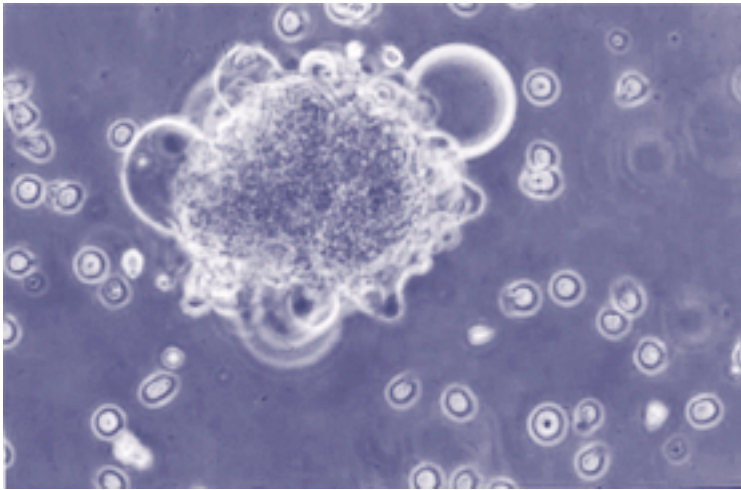


Figura 2.4b

Apoptosis producidas por un variante de VS en ausencia de sincitios. Tinción de la cromatina con naranja de acridina (R. Fernández-Muñoz y M.L. Celma)

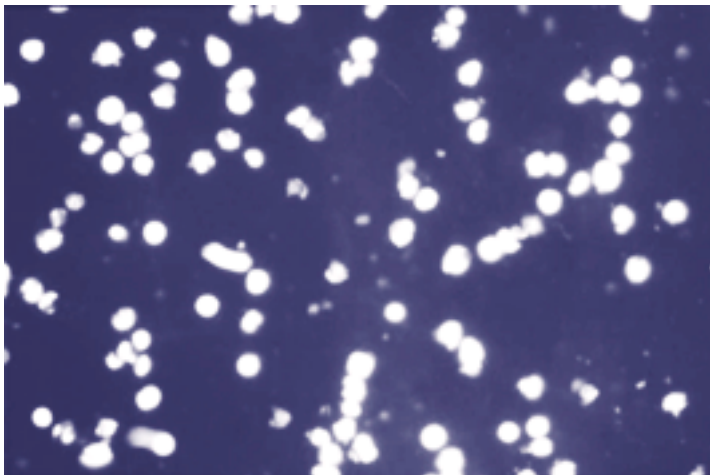


Figura 2.4c

Apoptosis en sincitios en células infectadas por VS (R. Fernández-Muñoz y M.L. Celma, Virología, Hospital Ramón y Cajal)

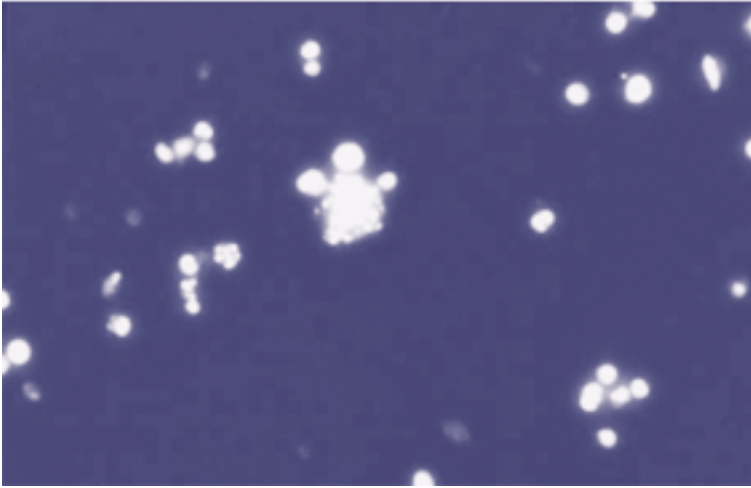
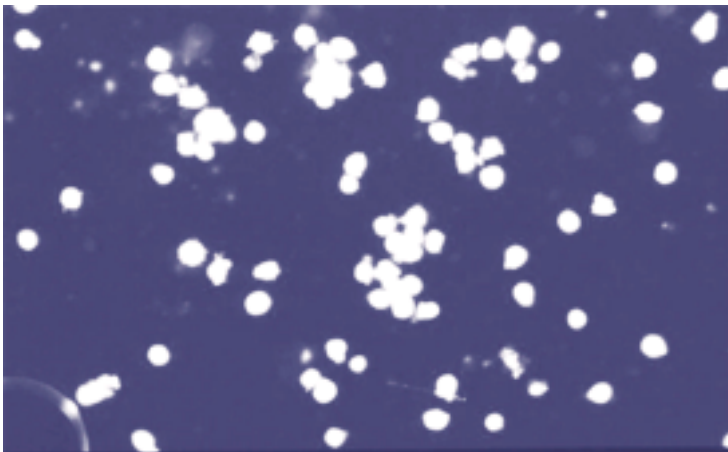


Figura 2.4d

Células no infectadas



tina y la degradación del DNA celular en fragmentos nucleosómicos observamos que un virus, VS, era capaz de inducir apoptosis en células infectadas. A continuación observamos que en sincitios inducidos por VS la mayoría de los núcleos eran apoptóticos (Figura 2.4). Se puede concluir que apoptosis puede ser un mecanismo frecuente de efecto citopático para VS, especialmente en células linfoides, previamente enmascarado por la formación de sincitios.

4.3. Respuesta inmunológica y mecanismos de evasión del virus. Inmunosupresión

El VS induce una vigorosa respuesta inmune humoral y celular que establece en el hospedador inmunocompetente una inmunidad por vida, aún en ausencia de posteriores exposiciones al virus, como indican estudios epidemiológicos en poblaciones insulares aisladas. Sin embargo persisten dificultades en proteger a niños menores de un año, especialmente en países subdesarrollados con un bajo nivel sanitario. Esto puede deberse a la presencia de anticuerpos maternos neutralizantes a la edad temprana de infección de los niños, y posiblemente a otros factores asociados no conocidos. La inmunidad postvacunación es larga, aunque todavía no se sabe si puede ser de por vida como en el caso de la infección natural, y se han documentado casos de sarampión en vacunados. Se estima que para mantener la inmunidad de la población se requiere al menos un 98% de individuos seropositivos.

La detección de anticuerpos y linfocitos T CD8+ coincide con la aparición del exantema. Durante unas semanas se produce una activación de linfocitos y simultáneamente un estado de inmunosupresión, lo cual favorece la aparición de infecciones oportunistas, fenómeno descrito por Von Pirquet hace un siglo, y que fue la primera observación de inmunosupresión causada por un agente infeccioso.

Se observa una reducción en la producción de inmunoglobulinas de clase G, M⁴ e IgA¹⁸ coincidiendo con un bloqueo de la proliferación de linfocitos B, así como una disminución en la producción de citoquinas como IL-12¹, e IL-2⁴. En las fases tempranas de la infección se produce una respuesta no específica con producción variable de interferón alfa (IFN- α), siendo más alta en vacunación que en infecciones naturales¹⁹. Esta baja inducción de IFN- α por los virus salvajes puede constituir un mecanismo de evasión de las defensas del hospedador. Por otro lado el VS es resistente a la acción antiviral del Interferón I en cultivos celulares¹⁸. La respuesta de células naturales asesinas (NK, por sus siglas en inglés) parece estar disminuida tras la infección. Mientras que pacientes agammaglobulinémicos se recuperan de la infección por el VS, pacientes con inmunosupresión celular grave desarrollan una enfermedad progresiva, indicando la importancia de esta última para el control de la infección por el

VS. La resistencia de los VS salvajes al efecto antiviral del Interferón I (alfa y beta) puede constituir una dificultad importante en el tratamiento de los sarampiones complicados teniendo en cuenta la actual falta de antivirales para VS¹.

Todavía no se dispone de antivirales eficaces selectivos para el VS. Así, aunque el VS es sensible a ribavirina en cultivos celulares, la eficacia de tratamientos por vía aerosol no han sido eficaces, y sólo por vía intravenosa se pueden lograr ciertos efectos en sarampión agudo. Tratamientos con interferones no han demostrado aún su eficacia, quizás debido a que los aislados primarios del VS, como ha reportado nuestro laboratorio, se hacen resistentes a la acción del interferón. Por otro lado, hasta la fecha, aún no se ha podido demostrar ningún tratamiento eficaz para detener el curso letal de la PEES. La administración de vitamina A se ha demostrado que reduce la morbilidad y mortalidad del sarampión; especialmente reduce el riesgo de ceguera postsarampionosa, recomendándose su uso en zonas donde la letalidad de sarampión fue superior al 1%, siendo la letalidad media en países de bajo nivel sanitario todavía superior al 5%. El sarampión constituye una de las infecciones que causan mayor mortalidad infantil, con más de medio millón de muertes al año a nivel mundial. Claramente se requieren, además de una vacuna de mayor eficacia, antivirales efectivos anti-VS. Ensayos de inhibición de la multiplicación de VR mediante micro RNAs, siRNAs, han resultado prometedores consiguiendo inhibiciones próximas al 95% en cultivos celulares infectados.

4.4. Neurovirulencia: encefalitis postsarampionosa, MIBE y PEES

El VS también es un virus neurotrópico capaz de invadir el sistema nervioso central causando encefalitis, e infecciones de nervios periféricos, resultando en sordera o ceguera con una alta frecuencia (principal causa de sordera de etiología infecciosa, y una de las primeras causas de ceguera en el tercer mundo). También la respuesta inmunológica frente al VS causa mieloencefalitis postsarampión, con una frecuencia de un caso por mil infecciones y un alto grado de mortalidad, en las semanas siguientes al exantema.

La encefalitis de cuerpos de inclusión (MIBE) se manifiesta meses después de la infección por VS en inmunodeprimidos; tienen un curso progresivo y ocasiona la muerte en unos meses de evolución. La PEES se manifiesta años o décadas tras la infección en un caso por diez mil a cien mil y cursa progresivamente por años, hasta tres décadas, hasta causar la muerte de los pacientes, y que ha sido la primera infección vírica persistente asociada a una enfermedad del sistema nervioso. La mayoría de los casos de PEES se dan en pacientes que han sufrido infección por el VS en los dos primeros años de vida. El genotipado de distintos virus de PEES de Madrid indica que el virus presente en los cerebros corresponde al virus circulante en el momento de la infección

primaria, y no al circulante años después al comienzo de los síntomas de la encefalitis^{5,6}.

En la Figura 2.5 se indican las complicaciones postsarampión. Aunque aún no se conocen los factores determinantes del establecimiento de persistencia por el VS, variaciones en la secuencia del genoma del virus son determinantes de persistencia inmediata en cultivos celulares, habiéndose obtenido variantes del VS con mutaciones puntuales en su genoma, que establecen persistencia inmediata a diferencia del virus lítico paterno en las mismas células^{13,17}. La secuenciación directa de genomas virales a partir de cerebros procedentes de autopsias de pacientes con PEES indica mutaciones no aleatorias de U a C en el gen M que dejaría de ser funcional (descrita en cerebros de pacientes con MIBE y con PEES)^{9,20}.

El mecanismo de invasión del sistema nervioso central no se conoce con exactitud, podría ser a través de células linfoides infectadas, aunque no se puede excluir infección de células del endotelio cerebral, la cuales parece se infectan durante la infección aguda por VS¹. En los cerebros de pacientes con PEES se ha observado muerte celular por apoptosis de neuronas y células de glía, incluyendo oligodendrocitos, y en las fases avanzadas desmielinización y atrofia cerebral (Figura 2.5). Actualmente se piensa que una proteína viral M defectiva podría impedir la gemación de partículas virales, las cuales no se observan en los cerebros de PEES, y se favorecería una transmisión de virus directa entre células adyacentes, entre neuronas quizás a través de sinapsis. Por otro lado, resultados recientes indican diferencias en las secuencias reguladoras intergénicas de virus que han causado PEES, que podrían contribuir a la patogenia al reducir la multiplicación del virus²⁰. Hay indicaciones de que en los pacientes con PEES el virus además de en el cerebro persista en ganglios linfáticos²⁰.

4.5. Atenuación y sus mecanismos

Poco después de lograrse el aislamiento del VS en cultivos celulares en el laboratorio de John Enders³, se obtuvo la primera vacuna con virus atenuado empíricamente tras pases repetidos en células de embrión de pollo. También se usó temporalmente una vacuna con virus inactivado por formalina, cuyo uso se interrumpió en los años 70 debido a que se producía en algunos vacunados un sarampión atípico acompañado de neumonía, al infectarse posteriormente con el virus salvaje. Se postuló que la falta selectiva de anticuerpos inhibidores de la fusión por daño de la proteína F durante la inactivación, produciría en la infección natural la extensión de la infección. Sin embargo, estudios recientes en macacos rhesus indican que el daño se puede producir por la inducción por el virus vacunal de una respuesta de tipo Th2 no protectora, que en la posterior infección natural generaría formación y depósito de complejos inmunes, y activación de eosinófilos en presencia de anticuerpos inhibidores de la fusión.

Figura 2.5

Infección persistente en cerebro de un paciente con panencefalitis esclerosante subaguda (PEES): atrofia cerebral tras 28 años de infección por VS

Figura 2.5a

TAC cerebral de una paciente tomado en el momento del diagnóstico de PEES

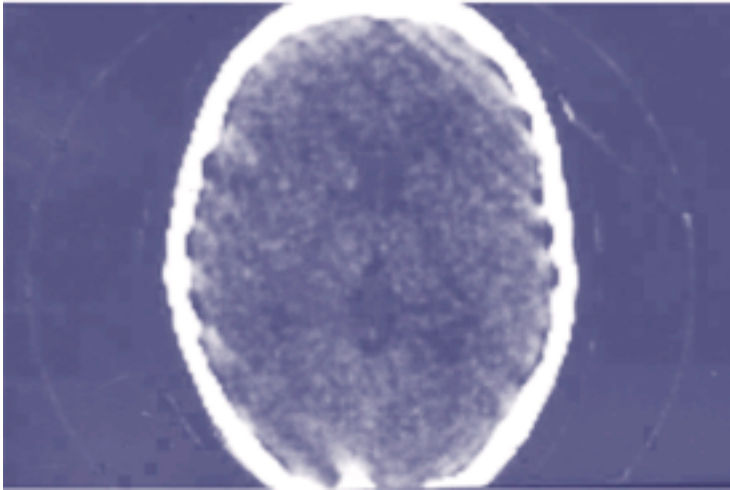
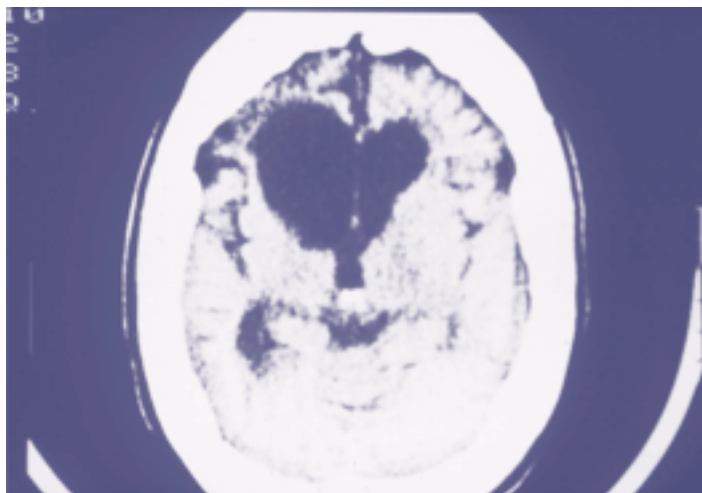


Figura 2.5b

TAC cerebral de la misma paciente 20 años más tarde (Radiología, Hospital Ramón y Cajal)



Recientemente se están ensayando distintas vacunas recombinantes del VS, bien por inyección de cDNA virales desnudos o por inyección de poxvirus recombinantes o de partículas inmunogénicas ISCOM (*immunoestimulatory complexes*). Su uso será de utilidad para vacunación de pacientes inmunodeficientes, y en las últimas etapas de los programas de erradicación del virus para evitar la circulación de virus vivo.

Aunque se ha avanzado en el esclarecimiento de los mecanismos de la atenuación de los virus vacunales en uso, todavía no se conocen con precisión. La presencia de partículas virales defectiva interferentes en preparaciones de vacuna anti-sarampión por Calain y Roux¹⁰ podría modular y así atenuar el virus. Por otro lado, en aislados primarios de VS también se han detectado genomas defectivos de VS, aunque en proporciones bajas¹⁹. En la actualidad no se conoce el papel que estos virus defectivos podrían jugar en la atenuación de VS en infecciones naturales o animales de experimentación.

Un posible determinante de atenuación podría ser la interacción de la proteína viral H con el receptor celular CD46, que es un factor inhibidor de la lisis celular por el complemento^{11, 21}. Las estirpes vacunales interaccionan con CD46 con una mayor afinidad que los virus salvajes y provocan selectivamente su internalización en las células infectadas.

Así, las células infectadas por las estirpes vacunales son más susceptibles a la lisis por el complemento que las infectadas por los virus salvajes, que no internalizan la proteína inhibidora CD46. Esta diferencia viene determinada por un sólo cambio de aminoácido (Y481N) en la proteína viral H como determinamos en nuestro laboratorio^{20, 22}.

Otro posible determinante de atenuación podría ser la diferencia en la capacidad de inducir la producción de interferón I (alfa y beta) por las células que infectan entre las estirpes atenuadas y los virus salvajes. Los virus atenuados producen en infecciones líticas y persistentes en cultivos celulares altos títulos de Interferón I mientras que los aislados primarios de VS no inducen títulos detectables¹⁸. Así, la evasión de la acción las potentes armas de la respuesta inmune innata, cuales son la acciones del complemento y del Interferón, podría contribuir a la virulencia de VS.

5. Aportaciones del estudio del virus del sarampión a las ciencias biomédicas

5.1. Observación de inmunosupresión causada por virus

Hace cien años, en 1908, Von Pirquet reportó sus observaciones de que en pacientes con sarampión se reducía la reacción cutánea a la tuberculina, que él había introducido en el diagnóstico de la tuberculosis. Se había observado también reactivaciones de tuberculosis y mejora temporal de enfermedades

autoinmunes, indicando una bajada de la respuesta inmunológica asociada a una infección, en este caso por un virus. Este hallazgo preludiaría una larga lista de inmunosupresión inducida por infecciones cuyo ejemplo más prominente es la actual pandemia de la infección por VIH.

5.2. Demostración de una infección viral lenta que causa enfermedad progresiva

La PEES constituyó el primer caso conocido de infección lenta en humanos por un virus que produce enfermedad progresiva.

5.3. Observación de desmielinización en el curso de una infección persistente

En el curso de la PEES se observa una creciente desmielinización, quizás causada por la destrucción de los oligodendrocitos por la infección por VS. Este hallazgo convierte a PEES en un posible modelo para estudiar aspectos de la patología de enfermedades desmielinizantes humanas, como esclerosis múltiple, cuya etiología permanece oscura, aunque es probable que un factor ambiental esté implicado. Dado que diferentes virus, entre ellos *Morbillivirus* como el virus del moquillo canino, causan desmielinización en animales, es concebible que uno o varios virus puedan contribuir a desencadenamiento de la esclerosis múltiple^{23, 24}.

5.4. Observación de hipermutación no aleatoria y edición en la replicación de moléculas RNA

La hipermutación no aleatoria fue observada por Martin Billeter, Roberto Cattaneo y colaboradores en el gen Matriz de VS en un cerebro de un paciente con MIBE,⁹ y por María Luisa Celma y colaboradores en dos cerebros de pacientes con PEES^{9,20}.

5.5. Observación de que un virus puede inducir la formación de sincitios

En 1954 John Enders comunicó el primer aislamiento del virus del sarampión en cultivos celulares y describió el efecto citopático como formación de sincitios³, que también se observaron en cortes histológicos provenientes de pacientes infectados por VS. Posteriormente en la década de los 1950 se aislaron otros virus productores de sincitios como el virus de la parotiditis, parainfluenza y el virus respiratorio sincitial.

5.6. Observación de que un virus puede inducir apoptosis

La primera comunicación de que un virus induce apoptosis fue una comunicación oral en el *Negative Strand RNA Virus* en Dinard, Francia, en 1988 para el VS por Fernández-Muñoz R y colaboradores. Infectando distintas líneas

celulares humanas con un variante de VS producido por una infección persistente estacionaria de fenotipo no fusogénico, pudieron observar apoptosis no enmascarada por la formación de sincitios.

5.7. Observación de la resistencia de un virus a la acción antiviral del Interferón

En 1992, al estudiar una infección persistente estacionaria por VS de células linfoblastoides humanas que espontánea y continuamente produce una alta cantidad de Interferón alfa activo, Fernández-Muñoz y colaboradores ensayaron la sensibilidad de ese virus a la acción antiviral del interferón I. Observando que VS era resistente a altas dosis de interferón I en infecciones líticas y persistentes y elucidaron el mecanismo de esta resistencia^{18,19}.

5.8. Contribución al empleo de virus atenuados como vectores vacunales y como agentes oncolíticos

La obtención de un clon infectivo cDNA del genoma de VS, ha facilitado la manipulación genética del virus para incorporar distintos genes como trazadores o terapéuticos¹⁶. La modificación del tropismo de estos VS, unido a su alta citopatogenicidad, ha permitido el obtener virus que se están estudiando en la actualidad en ensayos clínicos frente a distintos tumores^{25,26}.

6. Bibliografía

1. Griffin DE. Measles Virus. En: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, editores. Fields Virology. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 2007. p. 1551-85.
2. Fernández-Muñoz R, Melero JA. Familia Paramyxoviridae. Virus del sarampión y virus respiratorio sincitial. En: Carrasco L, Almendral JM, editores. Virus Patógenos. Madrid: editorial Hélice; 2006. p. 393-410.
3. Enders JF, Peebles TC. Propagation in tissue cultures of cytopathic agents from patients with measles. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. 1954; 86:277-86.
4. Ortego J. Mecanismos de patogénesis en infecciones por el virus del sarampión. [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 1994.
5. Rima BK, Earle JAP, Yeo RP, Herlihy L, Baaczko K, ter meulen V, Carabaña J, Caballero M, Celma ML, Fernández-Muñoz R. Temporal and geographical distribution of measles virus genotypes of measles virus. J Gen Virol. 1995; 76: 1173-80.
6. Rima BK, Earle JAP, Backo K, ter Meulen V, Liebert UG, Carsten C, Carabaña J, Caballero M, Celma ML, Fernández-Muñoz R. Sequence divergence of measles virus haemagglutinin during natural evolution and

- adaptation to cell culture. *J Gen Virol.* 1997; 78: 97-106.
7. Rota JS, Heath JL, Rota PA, King GE, Celma ML, Carabaña J, Fernández-Muñoz R, Brown D, Jin L, Bellini WJ. Molecular epidemiology of measles virus: Identification of pathways of transmission and implication for measles elimination. *J Infect Dis.* 1996; 173: 32-7.
 8. Riddell MA, Rota JS, Rota PA. Review of the temporal and geographical distribution of measles virus genotypes in the prevaccine and postvaccine eras. *Virol J.* 2005; 22: 87.
 9. Billeter MA, Cattaneo R, Spielhofer P, Kaelin K, Huber M, Schmid A, Backo K, ter Meulen V. Generation and properties of measles virus mutants typically associated with subacute sclerosing panencephalitis. *Ann NY Acad Sci.* 1994; 724: 367-77.
 10. Calain P, Roux L. Generation of Measles Virus Defective Interfering Particles and their presence in a preparation of attenuated live-virus vaccine. *J Virology.* 1988; 62: 2859-66.
 11. Nanche D, Varior-Krishnan G, Cervoni F, Wild F, Rossi B, Rabourdin-Combe C, Gerlier D. Human membrane cofactor (CD46) acts as a receptor of measles virus. *J Virol.* 1993; 67: 6025-32.
 12. Tatsuo H, Ono N, Tanaka K, Yanagi Y. SLAM (CDw150) is a receptor for measles virus. *Nature.* 2000; 406: 893-7.
 13. Caballero M. Bases moleculares de persistencia viral y muerte celular por sarampión [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 1996.
 14. Caballero M, Carabaña J, Ortego J, Fernández-Muñoz R, Celma ML. Measles Virus Fusion protein is Palmitoylated on Transmembrane-Intracytoplasmic Cysteine Residues which participate in Cell Fusion. *J Virol.* 1998; 72: 8198-204.
 15. Manchester M, Eto DS, Valmasakis A, Litón PB, Fernandez-Muñoz R, Rota PA, Bellini WJ, Forthal DN, Oldstone MBA. Clinical isolates of measles virus use CD46 as a cellular receptor. *J Virol.* 2000; 74: 3967-74.
 16. Radecke F, Spielhofer P, Kaelin K, Huber M, Dötsch, Christiansen G, Billeter MA. Rescue of measles viruses from cloned DNA. *EMBO Journal.* 1995; 14: 5773-118.
 17. Fernández-Muñoz R, Celma ML. Measles virus from a long-term persistently infected T lymphoblastoid cell line, in contrast to the cytotoxic parental virus, establishes an immediate persistence in the original cell line. *J. General Virol.* 1992; 73: 2195-202.

18. Borrajo-Litón P. Mecanismos de evasión de la respuesta inmune por el virus del sarampión. [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 2001.
19. Carabaña J. Características genóticas y fenotípicas de virus salvajes de sarampión en infecciones agudas y Panencefalitis Esclerosante Subaguda [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 1997.
20. O'Hagan DT. Recent developments in vaccine delivery system. En: Levine M, Koper JB, Rappuoli R, Liu MA, Good MF, editores. New generation vaccines. 3a ed. Nueva York: Marcel Dekker, 2004. p. 259-70.
21. Lecouturier V, Fayolle J, Caballero M, Carabaña J, Celma ML, Fernandez-Muñoz R, Wild TF, Buckland R. Identification of two aminoacids in the hemagglutinin glycoprotein of measles virus (MV) that govern hemadsorption, HeLa Cell fusion, and CD46 downregulation: phenotypic markers that differentiate vaccine and wild-type MV strains. J Virol. 1996; 70: 4200-4.
22. Celma ML, Caballero M, Ortego J, Fernández-Muñoz R. Virus y esclerosis múltiple. En: Fernandez O, editor. Esclerosis Múltiple. Una aproximación multidisciplinaria. Madrid: AEDEM Editorial ARKE; 1994. p. 91-106.
23. Fernández-Muñoz R, Celma ML. Virus y desmielinización: ¿Porqué sospechar la implicación de virus en la etiología de la esclerosis múltiple? Rev Neurol. 2002; 35: 964-1976.
24. Fernández-Muñoz R, Litón PB, Ortego J, García-Villalon MD, Duque BM, Celma ML. Clinical isolates of measles virus in contrast to vaccinal Edmonston strain do not induce detectable secretion of alpha interferon in lytic or persistent infections of human lymphoblastoid cell lines. J. Clin Virol. 2000; 18: 189-90.
25. Tangy F, Naim HY. Live attenuated measles vaccine as a potential multivalent pediatric vaccination vector. Viral Immunol. 2005; 18: 317-26.
26. Ungerecht G, Springfield C, Frenzke ME, Lampel L, Parker WB, Sercher EJ, Cattaneo R. An immunocompetent murine model for oncolysis with an armed and targeted measles virus. Mol Ther. 2007. 15: 1991-7.

CAPÍTULO 3

Cadena epidemiológica. Clasificación de los casos.

Núria Torner Gràcia. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).
Direcció General de Salut Pública, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya.

Ana Martínez Mateo. Subdirecció General de Vigilancia i Resposta a Emergències
de Salut Pública. Departament de Salut, Generalitat de Catalunya.

Eva Borràs López. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).
Direcció General de Salut Pública, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya.

1. Introducción

El sarampión es una enfermedad infectocontagiosa que reúne las condiciones óptimas para ser eliminado, ya que su único reservorio es el hombre, no existen reservorios animales ni telúricos, no existen formas clínicas inaparentes, y se dispone de una vacuna con una eficacia protectora del 95%¹. Por lo tanto, si las estrategias de vacunación son adecuadas y se vacuna a la mayoría de la población, se puede conseguir romper la cadena epidemiológica y cesar la transmisión endémica dentro de una comunidad o país, e incluso a nivel mundial²⁻⁴.

Antes de la introducción de la vacuna triple vírica en los calendarios sistemáticos de vacunación, en países con climas templados, el pico de incidencia máxima se registraba a finales de invierno y primavera. En ausencia de vacuna, el sarampión es una enfermedad ubicua, altamente contagiosa y de presentación estacional que, a excepción de islas o comunidades aisladas, ya ha afectado a todas las personas al llegar a la adolescencia. Las tasas de ataques en convivientes y contactos institucionales son elevadas, del 90% o más⁵. En la era pre-vacunal la mayor parte de casos se presentaban en niños, por lo que a partir de los 20-25 años la población susceptible era prácticamente nula.

Los programas de vacunación infantil con dos dosis de vacuna triple vírica administrada a los 12-15 meses y a los 4-6 años, han hecho, en primer lugar, disminuir progresivamente hasta llegar a valores mínimos la incidencia anual, y en segundo lugar, han cambiado este patrón de presentación desplazando los casos a la edad adulta. Dicho patrón de presentación con variabilidad de genotipos es consistente con el cese de cadenas de transmisión endémicas^{6,7}, aunque se siguen registrando casos de sarampión como consecuencia de la importación de virus de países con coberturas de vacunación subóptimas (<85%)⁸⁻¹⁰.

La calidad de los anticuerpos antisarampión inducidos por la vacuna depende de varios factores relativos tanto a la vacuna como al huésped. Dentro de los factores relativos al huésped el más importante y mejor descrito son los anticuerpos maternos. Existen varias razones por las cuáles se observan diferencias en la duración de dicha protección pasiva como son el título de anticuerpos maternos antisarampión, la efectividad del transporte de anticuerpos a través de la placenta, y la velocidad de disminución o pérdida de anticuerpos por parte del lactante¹¹.

Datos obtenidos en estudios llevados a cabo con sangre de cordón umbilical y en lactantes sugieren que los hijos de madres vacunadas podrían recibir menor cantidad de anticuerpos que aquellos cuyas madres tienen inmunidad natural¹²⁻¹⁴. Es decir, que los hijos de madres nacidas en era vacunal son susceptibles a la infección por virus sarampión a una edad más temprana y responderán mejor a la vacuna, en comparación con aquellos nacidos de madres nacidas antes de la introducción de la vacuna. Además, en países donde ya no existe circulación endémica de virus de sarampión salvaje no habrá efecto de refuerzo por contacto intermitente con el virus, por lo que el estado inmunitario de las madres depende sólo de su respuesta a la vacunación¹⁵.

El transporte activo de anticuerpos IgG a través de la placenta ocurre principalmente durante el tercer trimestre de gestación (títulos bajos en niños prematuros) y se puede ver alterada por ciertas enfermedades como la malaria y la infección por VIH, resultando un título de anticuerpos más bajo en el lactante. Por este motivo, la Organización Mundial de la Salud recomienda la vacunación sistemática frente al sarampión a los 6 meses y revacunación a los 9 meses en el caso de madres VIH positivas¹⁶.

Por debajo de los 6 meses de edad, incluso en ausencia de anticuerpos maternos, la seroconversión es menor que en niños mayores, debido a la inmadurez del sistema inmune humoral frente al virus de sarampión durante el primer año de vida^{17,18}.

La susceptibilidad en niños menores de un año es de particular importancia, ya que tienen mayor riesgo de presentar complicaciones graves si se infectan. En cuanto a la posible relación entre el estado de inmunocompetencia del huésped y el riesgo de complicaciones neurológicas graves, se sabe que la encefalitis aguda diseminada y la panencefalitis esclerosante subaguda son más frecuentes en personas inmunocompetentes, mientras que la encefalitis por cuerpos de inclusión lo es en personas inmunodeprimidas (Tabla 3.1).

La recuperación de la infección natural se asocia a la producción de anticuerpos séricos y secretorios, así como el establecimiento de inmunidad celular. La memoria inmunológica incluye la producción activa de anticuerpos y la circulación de células T específicas frente al sarampión. Aunque puede ocurrir infección subclínica con incrementos de anticuerpos en personas previa-

mente infectadas expuestas al virus, se asume que la inmunidad tras la infección natural es de por vida⁵.

Tabla 3.1.— Complicaciones neurológicas según el estado inmunitario del huésped

	Estado inmunitario huesped	Incidencia	Edad típica de infección por virus de sarampión
Encefalomiелitis aguda desmielinizante	Normal	1:1.000	> 2 años
Panencefalitis esclerosante subaguda	Normal	1:25.000	<2años
Encefalitis por cuerpos de inclusión	Inmunodeprimido	?	Cualquier edad

¹⁹Adaptada de Griffin DE. Measles virus. En: Knipe DE, Howley PM, eds. Fields Virology, 2007. 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2007. p. 1551-74.

Los estudios epidemiológicos han documentado que la protección frente a la infección se mantiene sin nuevas exposiciones²⁰.

2. Cadena epidemiológica

El sarampión se transmite por contacto directo con gotículas de secreciones respiratorias procedentes de personas infectadas y, aunque en menor frecuencia, por vía aérea. El periodo de incubación, definido como el intervalo transcurrido entre la exposición y el inicio de síntomas, es generalmente de 8 a 12 días, aunque puede ir de 5 a 21 días. En estudios a nivel de núcleo familiar el intervalo entre la aparición del exantema del caso índice y la aparición de casos secundarios es de 14 días, con un rango que va de los 7 a los 18 días. La administración de inmunoglobulinas para protección pasiva de personas expuestas puede alargar este periodo²¹. En la panencefalitis el periodo de incubación es de 10 años o más.

El periodo de transmisibilidad de los casos va de los 3 a 5 días previos a la aparición del exantema (1-2 días antes de la aparición de síntomas) hasta 3-5 días posteriores a la aparición del exantema. La máxima contagiosidad coincide con el periodo prodrómico⁵. Pacientes inmunocomprometidos con un periodo de excreción viral más prolongado a través de secreciones respiratorias

pueden ser contagiosos durante todo el periodo de la enfermedad. Los pacientes que presentan panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) no son contagiosos²².

Existe hasta un 5% de fallos vacunales (fallo primario) en personas que han recibido una sola dosis de vacuna triple vírica a los 12-15 meses o después de esta edad. Aunque la pérdida gradual de inmunidad (fallo secundario) puede ser un factor importante, la mayor parte de casos de infección que ocurren en casos vacunados se da en personas cuya respuesta inmune a la vacuna fue inadecuada (fallo primario)²².

En cualquier población hay personas inmunes al sarampión, ya sea por inmunidad natural adquirida tras la infección por el virus o adquirida por vacunación, personas susceptibles a la enfermedad, y personas con inmunidad parcial susceptibles a enfermedad menos grave. En aquellas zonas donde el virus circula libremente, las personas inmunes refuerzan su inmunidad (efecto booster) por exposición intermitente al virus²³; en cambio las personas susceptibles inevitablemente desarrollarán la enfermedad a no ser que se les administre la vacuna. Una vez el virus ha afectado a una comunidad quedarán pocas personas susceptibles; sin embargo, con el paso del tiempo se irán acumulando nuevos individuos que no han sido vacunados, que no han respondido de forma satisfactoria a la vacuna, o que han perdido inmunidad. El número de estas personas irá en aumento hasta que haya suficiente acúmulo de susceptibles como para mantener una epidemia. La Figura 3.1 muestra dicha fluctuación de susceptibles en una comunidad con circulación de virus de sarampión¹⁵.

En aquellos países donde la transmisión de virus salvaje se ha interrumpido, la velocidad con que aumenta el número de susceptibles a la enfermedad depende del éxito de los programas de vacunación, ya que se precisa de una cobertura muy elevada para evitar la transmisión. Además, una generación de adultos jóvenes con inmunidad adquirida por vacunación disminuida puede resultar susceptible a la infección por el virus salvaje. Cuanto más prolongados sean los periodos sin circulación de virus, más importante es mantener elevados niveles de inmunidad en la comunidad.

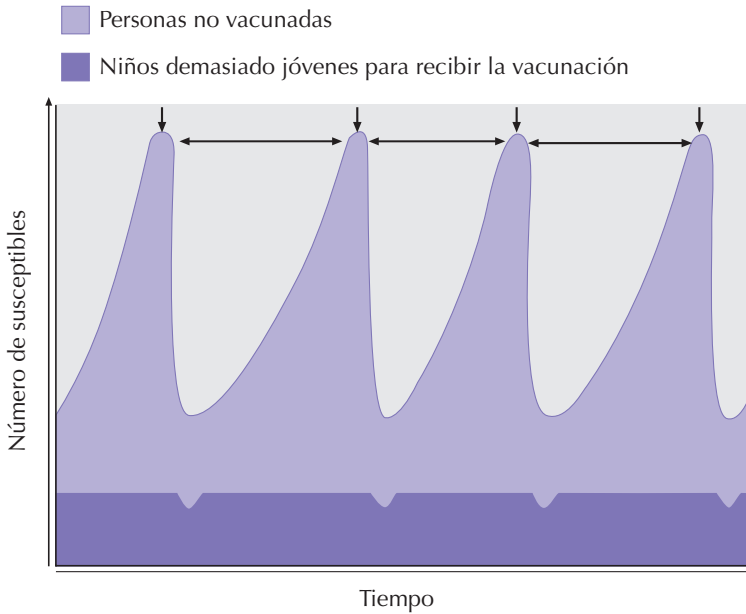
2.1. Clasificación epidemiológica de los casos

Para poder valorar la situación epidemiológica y las cadenas de transmisión que se producen en un territorio determinado es importante atenerse a las definiciones de caso acordadas a nivel nacional e internacional^{24,25}.

- **Caso sospechoso** (definición clínica de caso): Caso que cursa con exantema máculopapular, fiebre superior a 38, 3°C y alguno de los siguientes síntomas: tos o coriza o conjuntivitis.

Figura 3.1

Fluctuación del número de personas susceptibles al sarampión en una comunidad donde existe circulación de virus de sarampión. (Las flechas horizontales representan períodos entre brotes que varía según el grado de cobertura vacunal de la comunidad. Las flechas verticales indican los puntos de ocurrencia de brote¹⁵).



- *Caso confirmado por laboratorio:* Caso sospechoso que presenta serología positiva a anticuerpos tipo IgM específicos antisarampión o en el que se ha detectado el genoma de virus de sarampión salvaje mediante técnica de RT-PCR. Un caso con confirmación de laboratorio no necesariamente debe cumplir la definición clínica de caso.
- *Caso confirmado por asociación epidemiológica:* Caso sospechoso en el que no se han podido obtener muestras para el estudio de laboratorio y que ha estado en contacto con un caso de sarampión confirmado por laboratorio, en el cual el exantema se inició entre 7-18 días antes del caso actual.
- *Caso compatible o confirmado clínicamente:* Caso sospechoso en el que no ha sido posible obtener muestras clínicas para su confirmación por el laboratorio y que no está asociado epidemiológicamente a un caso confirmado por el laboratorio.

- *Caso descartado*: Caso sospechoso en el que después de una evaluación epidemiológica completa, los resultados de las muestras del laboratorio resultan negativos.

Dado que el sarampión desde el año 2004 no se considera una enfermedad endémica en España⁶, es importante descartar el resurgimiento de cadenas endémicas de transmisión en el territorio, por lo que cualquier caso confirmado debe clasificarse epidemiológicamente según la siguiente clasificación:

2.2. Clasificación epidemiológica de caso confirmado

- *Caso importado*: Se define como un caso que se ha producido a consecuencia de una exposición al virus de sarampión, la exposición se debe haber producido fuera del territorio durante la totalidad o en parte del periodo de incubación (7-21 días antes de la aparición del exantema) y además el inicio de exantema debe presentarse dentro de los 21 días posteriores a su entrada al país, sin que haya habido exposición conocida a un caso en España durante dicho periodo. Los demás casos se consideran adquiridos en España o autóctonos.
- *Caso autóctono*: Se define como un caso que no ha salido del país durante los 21 días previos al inicio de exantema o que tiene exposición conocida al virus de sarampión dentro del territorio nacional.

Los casos autóctonos se subdividen en:

- *Caso asociado a un caso importado*: Cualquier caso de una cadena de transmisión relacionado epidemiológicamente con un caso importado.
- *Caso por virus importado*: Aquel caso que forma parte de una cadena de transmisión sin identificación de vínculo epidemiológico con un caso importado, pero con evidencia indicativa de que se trata de un genotipo importado y no endémico del territorio. Un genotipo endémico es el genotipo de cualquier virus de sarampión que se da en una cadena endémica de transmisión cuya duración es ≥ 12 meses.
- *Caso endémico*: Caso con evidencia epidemiológica o virológica de pertenecer a una cadena de transmisión cuya duración es ≥ 12 meses. Se define como cadena de transmisión endémica aquella en la cual la transmisión de virus de sarampión es continua durante ≥ 12 meses dentro del territorio.
- *Caso de origen desconocido*: Caso para el cual, tras una investigación exhaustiva, no se puede establecer ni un vínculo epidemiológico ni virológico con una importación o a una cadena endémica de transmisión.

- *Casos asociados a importación:* Los casos importados, casos asociados a un caso importado, y los casos por virus importado, se consideran globalmente como casos asociados a importación^{24,26}.

3. Bibliografía

1. Salleras LI, Domínguez A, Sierra A, Cueto A. Vacuna antisarampión. En: Salleras L, editor. Vacunaciones Preventivas. Principios y aplicaciones. 1st ed. Barcelona: Masson; 1989. p. 147-74.
2. Hinman AR, Orenstein WA. Is measles eradicable? En: Kurstak E, editor. Measles and Poliomyelitis. Vaccines, immunization and control. Viena: Springer-Verlag; 1993. p. 53-61.
3. Clemens CJ, Strassburg M, Cuts FT, Milstein J, Torel C. Global control of measles. En: Kurstak E, editor. Control of virus diseases. New York: Dekker; 1992. p. 179-211.
4. Hopkins DR, Hinman AR, Koplan JP, Lane JM. The case for global measles eradication. Lancet. 1982; 1:1396-8.
5. Strebel PM, Papania M, Halsey N.A. Measles Vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines. 4th ed. Philadelphia: PA, Saunders; 2004. p. 389-440.
6. Peña-Rey I, Castellanos T, Suárez B, Alcalde E, Martínez de Aragón MV. Evaluación del Plan Nacional de Eliminación del Sarampión en España. Año 2005. Boletín Epidemiológico Semanal. 2006; 14: 121-7.
7. Departament de Salut. El xarampió a Catalunya: malaltia importada i desplaçament cap a l'edat adulta. Butlletí Epidemiològic de Catalunya. 2005; XXVI: 81-5.
8. Spika JS. Measles elimination 2010 target: the need to meet the specific risk group. Euro Surveill. 2006; 11: 202.
9. Parker AA, Staggs W, Dayan GH, et al. Implications of a 2005 measles outbreak in Indiana for sustained elimination of measles in the United States. N Engl J Med. 2006; 355: 447-55.
10. Ehresmann KR, Crouch N, Henry PM, Hunt JM, Habedank TL, Bowman R, et al. An outbreak of measles among unvaccinated young adults and measles seroprevalence study: implications for measles outbreak control in adult populations. J Infect Dis. 2004; 189 Suppl 1: S104-7.
11. Cáceres VM, Strebel PM, Sutter RW. Factors determining prevalence of maternal antibody to measles virus throughout infancy: a review. Clin Infect Dis. 2000; 31:110-9.
12. Maldonado YA, Lawrence EC, DeHovitz R, Hartzell H, Albrecht P. Early loss of passive measles antibody in infants of mothers with vaccine-induced immunity. Pediatrics. 1995; 96: 447-50.

13. Kacica MA, Venezia RA, Miller J, Hughes PA, Lepow ML. Measles antibodies in women and infants in the vaccine era. *J Med Virol.* 1995; 45: 227-9.
14. Markowitz LE, Albrecht P, Rhodes P, Demonteverde R, Swint E, Maes EF, et al. Changing levels of measles antibody titers in women and children in the United States: impact on response to vaccination. Kaiser Permanente Measles Vaccine Trial Team. *Pediatrics.* 1996; 97: 53-8.
15. Mulholland EK. Measles in the United States, 2006. *N Engl J Med.* 2006; 355: 440-3.
16. World Health Organization. Vaccines, immunization and Biologicals. www.who.int/vaccines_diseases/diseases/HIV.shtml) 2007. Disponible en: www.who.int/vaccines_diseases/
17. Kumar ML, Johnson CE, Chui LW, Whitwell JK, Staehle B, Nalin D. Immune response to measles vaccine in 6-month-old infants of measles seronegative mothers. *Vaccine.* 1998; 16: 2047-51.
18. Gans HA, Arvin AM, Galinus J, Logan L, DeHovitz R, Maldonado Y. Deficiency of the humoral immune response to measles vaccine in infants immunized at age 6 months. *JAMA.* 280: 527-32.
19. Griffin DE. Measles virus. En: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*, 2007. 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2007. p. 1551-74.
20. Virgin S. Pathogenesis of Viral infection. En: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*, 2007. 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2007. p. 327-88.
21. Measles. En: Heymann DL, editor. *Control of communicable Diseases Manual*. 18th ed. Washington, DC: American Public Health Association; 2004. p. 347-54.
22. Measles. En: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, editors. *Red Book. Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatric. 2006. p. 441-52.
23. Whittle HC, Aaby P, Samb B, Jensen H, Bennett J, Simondon F. Effect of subclinical infection on maintaining immunity against measles in vaccinated children in West Africa. *Lancet.* 1999; 353: 98-102.
24. CDC. Measles (Rubeola) 2007 Case Definition. http://www.cdc.gov/epo/dphsi/casedef/measles_current.htm 2007 [cited 2007 Aug 15]; Disponible en: http://www.cdc.gov/epo/dphsi/casedef/measles_current.htm25.
25. Plan de Eliminación del sarampión en España. <http://cne.isciii.es/htdocs/vacunab/sara.pdf> 2000 [cited 2007 Sep 15]; Disponible en: <http://cne.isciii.es>
26. Papania M, Wharton M, Redd SC. Measles. En: Wharton M, Hughes H, Reilly M, editors. *Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases*, 2002. 3ª ed. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, 2002. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nip/publications>

CAPÍTULO 4

Clínica, diagnóstico diferencial y diagnóstico de laboratorio

Fernando A. Moraga Llop. Área Pediatría, Hospital Vall d'Hebron.
Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y Medicina Preventiva,
Universitat Autònoma de Barcelona.

Juan José García García. Servicio de Pediatría, Hospital San Joan de Déu.
Departamento de Obstetricia y Ginecología, Pediatría, Radiología y Medicina Física,
Universitat de Barcelona.

Josep Costa Camps. Servicio de Microbiología, Hospital Clínic de Barcelona.
Departamento de Microbiología y Parasitología Sanitarias, Universitat de Barcelona.

1. Introducción

Las enfermedades exantemáticas son un grupo de entidades características de la edad pediátrica, que también se pueden observar en el adulto, y cuya etiología más frecuente es la infecciosa. Los exantemas más comunes son los maculopapulosos y entre éstos los causados por virus. Los primeros seis exantemas eritematosos de la infancia que aparecieron en la literatura se empezaron a describir y a denominar numerando, de forma cronológica, las enfermedades correspondientes; todas eran infecciones virales menos una, la escarlatina, de origen bacteriano^{1,2}. En primer lugar, en 1627, el sarampión y la escarlatina se diferenciaron entre sí y pasaron a denominarse la primera y la segunda enfermedad, respectivamente. En 1881, se reconoció como una entidad diferente, la tercera enfermedad, y se designó como rubéola o sarampión alemán³. En 1885 Filatow y en 1891 Dukes describieron la cuarta enfermedad, que se denominó rubéola escarlatinosa, que con el tiempo “desapareció” como una entidad clínica independiente. En 1905, se definió la quinta enfermedad, el eritema infeccioso o megaeritema epidémico, y que posteriormente se vio que estaba causada por el parvovirus B19. Por último, en 1910, se habla por primera vez de la roséola infantil o sexta enfermedad, conocida después como exantema súbito, crítico o posfebril, y que está originada por el herpesvirus humano tipo 6 (VHH-6), aunque años más tarde se empezó a hablar del síndrome del exantema súbito, al estar implicados otros virus, entre ellos el herpesvirus humano tipo 7⁴.

El sarampión o primera enfermedad exantemática tuvo el honor de encabezar la amplia lista de exantemas maculopapulosos y después de dar el nombre, como “exantema morbiliforme” (atendiendo a que el virus que produce la enfermedad pertenece al género *Morbillivirus*), a aquellas erupciones cutáneas cuyas características morfológicas son parecidas o recuerdan al saram-

pión. En el momento actual, en que la incidencia del sarampión ha disminuido, o que incluso se ha eliminado en algunos países con altas coberturas vacunales, es necesario conocer y recordar bien sus manifestaciones clínicas, sobre todo por parte de los médicos que no observaron esta enfermedad durante su etapa de formación, porque la posibilidad de la aparición de un caso importado siempre existe y se debe sospechar de acuerdo con la historia clínica y la exploración física del paciente. El diagnóstico de sarampión se basa en la clínica y la epidemiología, aunque siempre se debe confirmar con la determinación de la IgM específica, a partir del cuarto día de la aparición del exantema (preferentemente entre el 4º y 8º día, y antes del día 28), o de la IgG específica en dos muestras separadas por un intervalo de 2-3 semanas, pero en este segundo caso el diagnóstico es tardío. La confirmación por la positividad de la IgM es muy importante por las medidas preventivas que se han de adoptar en los contactos y en el medio del enfermo (domicilio, guardería, escuela, salas de espera y urgencias de centros de asistencia primaria y de hospitales...)⁴-⁶.

2. Clínica

El sarampión es bastante uniforme en sus manifestaciones clínicas y en su evolución se distinguen cuatro periodos a partir del contagio (Tabla 4.1): de incubación; prodrómico, catarral, enantemático o pre-exantemático; periodo de estado o exantemático (eruptivo en algunos tratados clásicos), y periodo de convalecencia, declinación o descamación. El periodo de transmisibilidad o de contagiosidad abarca desde 1-2 días antes del comienzo de los síntomas (3-5 días previos al inicio del exantema) hasta 4 días después de la aparición del exantema. Los niños no pueden incorporarse a la guardería o a la escuela hasta que hayan transcurrido 5 días al menos desde el comienzo del exantema, si además su estado general lo permite. Los pacientes inmunodeprimidos tienen una excreción viral más prolongada y pueden ser contagiosos durante varias semanas después de la aparición del exantema²,⁶,⁷.

Tabla 4.1.— *Periodos clínicos del sarampión*

Periodo 1	De incubación
Periodo 2	Prodrómico, catarral, enantemático o pre-exantemático
Periodo 3	De estado o exantemático
Periodo 4	De convalecencia, declinación o descamación

Periodo de incubación. Su duración es de 5 a 21 días, con una media de 10 días, aunque puede ser más prolongado debido a la administración de inmunoglobulina polivalente en la profilaxis postexposición o como tratamiento sustitutivo, en el lactante por la persistencia de anticuerpos maternos, y en el paciente con inmunodeficiencia. El periodo de incubación se puede acortar en casos excepcionales porque el contagio se produce por contacto directo de las secreciones infectadas con una herida cutánea o en un contagio parenteral.

Este periodo comprende desde el momento de la exposición con la penetración del virus en el organismo hasta el inicio de la sintomatología prodrómica o catarral, que coincide con la segunda viremia y la afectación de la mucosa respiratoria. Es un periodo asintomático salvo alguna oscilación térmica fugaz, un ligero malestar o leves síntomas respiratorios, casi siempre difíciles de apreciar y detectar^{5,8}.

Periodo prodrómico. Su duración media es de 4 días aunque no es raro que pueda ser más prolongado, de hasta 10 días, y al igual que en el periodo exantemático, la sintomatología se puede modificar o atenuar por la administración previa de inmunoglobulina o de la vacuna. Los pródromos se manifiestan por fiebre alta y mantenida, que puede dar lugar a veces a convulsiones febriles, cefalea, somnolencia, malestar general, síntomas catarrales por afectación de las mucosas conjuntival, nasal, orofaríngea y de las vías respiratorias altas (laringe y tráquea) (Tabla 4.2). Las alteraciones oculares, nasales y orales con un cierto abotargamiento de la cara configuran la llamada facies sarampionosa (Tabla 4.2 y Figura 4.1).

Tabla 4.2.— Manifestaciones clínicas del periodo prodrómico del sarampión

Fiebre
Conjuntivitis: secreción mucopurulenta, lagrimeo, fotofobia y edema palpebral
Rinitis: estornudos y rinorrea mucopurulenta
Enantema bucal: faringoamigdalal y palatino mucositis oral: labios y lengua congestionados manchas de Koplik
Laringitis: tos seca irritativa , afonía y ronquera
Traqueobronquitis: tos
Otalgia
Dolor abdominal y vómitos
Malestar general y anorexia

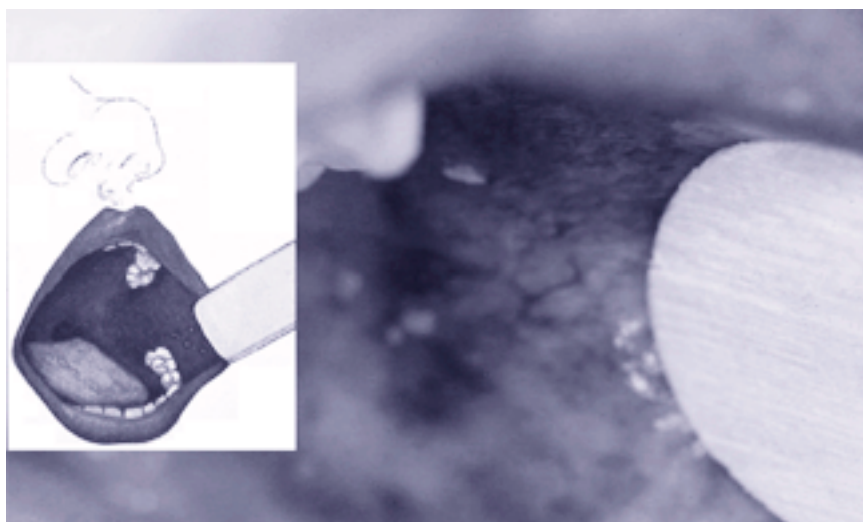
Figura 4.1

Exantema retroauricular. Facies sarampionosa y exantema en cara y tórax.



Figura 4.2

Manchas de Koplik



Las manchas de Koplik (Figura 4.2), fueron descritas en 1860 por Flindt, en 1896 Koplik señaló su carácter patognomónico de sarampión y en 1905 Rembold y Flindt publicaron esta observación. Son unas micropápulas, puntiformes, de color blanco (“como salpicaduras de sal”), rodeadas de un halo rojizo o con una base eritematosa, que se presentan en la mucosa yugal, en la cara interna de los carrillos, a nivel de los molares, en el 70-90% de los casos. Aparecen al final del periodo prodrómico, inmediatamente antes del exantema (1-2 días), y desaparecen a las 24-48 horas del comienzo del mismo. Estas manchas, una manifestación del enantema sarampionoso, permiten diagnosticar el sarampión antes de que aparezca el exantema. Manchas semejantes a las de Koplik pueden aparecer en la mucosa labial, palpebral, conjuntival, nasal y vaginal, y en la pared posterior de la faringe, aunque estas localizaciones son excepcionales.

Periodo exantemático. Al iniciarse la erupción cutánea hay una elevación febril y los síntomas catarrales y la afectación del estado general alcanzan su mayor intensidad. El periodo eruptivo suele durar de 3 a 5 días, y durante el mismo la sintomatología va involucionando. El exantema es maculopapuloso, de color rojo-violáceo, muy numeroso, al principio no confluyente y generalmente no pruriginoso; se inicia en la región retroauricular y se extiende en tres días, de forma descendente o cráneo-caudal, al resto de la cara y al cuello, al tronco y a las extremidades, respetando las palmas y las plantas, y haciéndose confluyente (Figura 4.3). Si la fiebre aumenta o reaparece se debe sospechar la aparición de una complicación del sarampión (Tabla 4.3).

Figura 4.3

Exantema maculopapuloso confluyente característico del sarampión

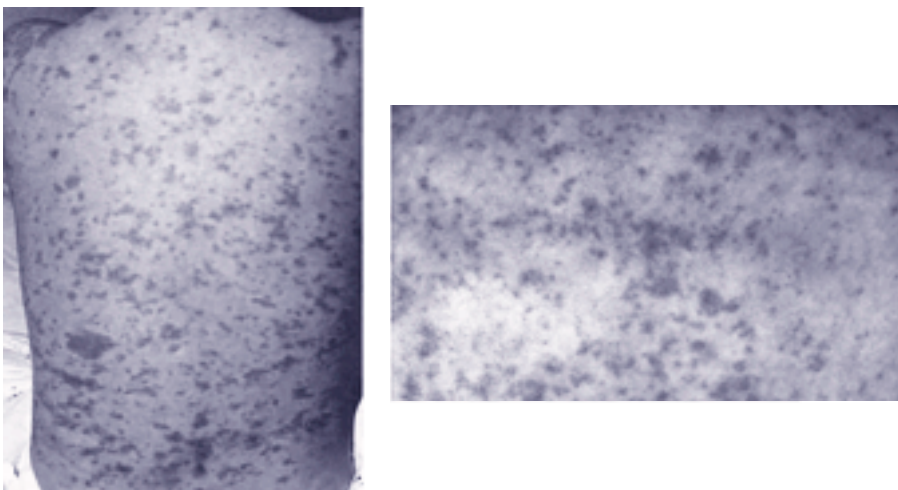


Tabla 4.3.— Manifestaciones clínicas del periodo de estado del sarampión

Fiebre: ascenso y declinación
Manifestaciones catarrales y generales: máxima intensidad y atenuación
Desaparición de las manchas de Koplik
Exantema maculopapuloso
Manifestaciones secundarias a posibles complicaciones

Periodo de declinación. Se inicia al tercer o cuarto día del periodo exantemático con la disminución y desaparición de la fiebre, de los síntomas catarrales, a excepción de la tos que puede persistir durante unos días o algunas semanas, y de la erupción cutánea, en el mismo orden que su eclosión, y la aparición de una gran mejoría del estado general. Es característica de esta fase del sarampión la existencia de una descamación de tipo furfurácea (como salvado), en pequeñas escamas, quedando la piel de color violáceo o marrón, lo que permite hacer un diagnóstico retrospectivo. La tos y los síntomas bronquiales son los últimos síntomas en desaparecer.

3. Formas clínicas

El cuadro clínico del sarampión puede sufrir modificaciones y presentarse con unas características diferentes a las expuestas en el apartado de la clínica. Además es relativamente frecuente la comorbilidad o asociación con otras enfermedades (gripe, tos ferina, difteria, tuberculosis, parotiditis, escarlatina, varicela y estomatitis aftosa)^{5,6}. Las formas clínicas son las siguientes:

Sarampión abortivo, atenuado o modificado en personas con algún grado de inmunidad pasiva frente al virus. El exantema es escaso y tenue, y la sintomatología es leve; a veces se padece como una forma subclínica. El periodo de incubación es más largo. Esta forma de sarampión se debe a la administración previa de inmunoglobulina polivalente o de la vacuna monovalente o triple vírica en el periodo de incubación o en la primera mitad del prodrómico. También puede observarse en el lactante, en el segundo semestre, por la persistencia de anticuerpos maternos. En estos casos puede ocurrir una segunda infección clínica si la inmunidad es incompleta.

Sarampión sin exantema o sin fiebre. Son dos formas muy raras que se pueden observar en algún miembro de una familia durante un brote de sarampión. El diagnóstico retrospectivo se hace mediante la determinación de la IgG

específica, ya que en la anamnesis de estas personas falta el padecimiento de la enfermedad.

Sarampión purpúrico y hemorrágico. Los elementos del exantema morbiliforme sufren una transformación hemorrágica por la ruptura de los capilares de las pápulas (forma purpúrica). Esta forma clínica no es indicativa de una mayor gravedad siempre y cuando no se trate de una diátesis hemorrágica con hemorragias cutáneo-mucosas en otras localizaciones, debida a trombocitopenia o a coagulación intravascular diseminada (forma hemorrágica), de mayor gravedad.

Sarampión vesiculoso o ampollar. Puede aparecer en niños con intensa hiperhidrosis y en ambientes calurosos y húmedos.

Sarampión confluyente escarlatiniforme. La sintomatología catarral ayudará a diferenciarlo de la escarlatina.

Sarampión pseudoapendicular. Los dolores abdominales son frecuentes en los periodos prodrómico y de estado, y en ocasiones son intensos y se localizan en la fosa ilíaca derecha, lo que conduce a veces a una apendicectomía, comprobándose la existencia de una adenitis mesentérica y más raramente de una verdadera apendicitis.

Sarampión atípico. Se presenta en personas que se inmunizaron con la vacuna de virus inactivados, utilizada durante los años sesenta, cuando se exponen al virus salvaje. El exantema se inicia en las partes distales, afecta a palmas y plantas, y a veces es vesiculoso y purpúrico. Suele adoptar un curso bifásico, inicialmente como un sarampión modificado por la inmunización y a las dos semanas brota el exantema del sarampión atípico. Son frecuentes las complicaciones pulmonares, con adenopatías hiliares e infiltrados nodulares y difusos.

Sarampión del adulto. Forma más grave que la del niño y con un mayor número de complicaciones (neumonía, sobreinfecciones respiratorias bacterianas, broncoespasmo, hepatitis y otitis media).

Sarampión grave en pacientes con trastornos de la inmunidad celular, que puede cursar sin exantema y con complicaciones frecuentes, la encefalitis aguda progresiva con cuerpos de inclusión del sarampión y la neumonía de células gigantes.

Sarampión en la embarazada. El efecto más importante del sarampión sobre la madre es que ésta tiene un mayor riesgo de presentar complicaciones, especialmente respiratorias (neumonitis), y sobre el feto puede producir aborto o un parto prematuro. No está demostrado que el virus del sarampión tenga efectos teratógenos.

4. Complicaciones

Las complicaciones más importantes y frecuentes del sarampión son las respiratorias y las neurológicas, y se presentan casi siempre durante o después del periodo exantemático. En general, se deben sospechar siempre que la fiebre persista o reaparezca. Las complicaciones más comunes son: otitis media aguda, mastoiditis, sinusitis, linfadenitis cervical, laringitis estenosante, laringotraqueobronquitis, neumotórax, neumomediastino y enfisema subcutáneo, neumonía o bronconeumonía (viral, bacteriana o mixta), enteritis, púrpura trombocitopénica, piodermitis, convulsiones febriles, hepatitis, apendicitis, miocarditis y encefalitis aguda posinfecciosa con lesión cerebral permanente (en uno por cada 1000 casos de sarampión). Los microorganismos más frecuentes en las sobreinfecciones bacterianas son *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus*.

La panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) es una enfermedad degenerativa crónica del sistema nervioso central causada por la activación crónica del virus del sarampión. Las manifestaciones clínicas se inician después de un periodo de latencia de 12 años de media de haber padecido la enfermedad. El riesgo de padecer una PEES es de 4-8,5/1.000.000 casos de sarampión y 0,14-0,7/1.000.000 dosis de vacuna. En el caso de la PEES secundaria a la vacunación queda siempre la duda si se trata de una PEES debida a un sarampión no diagnosticado⁴⁻⁶.

La muerte originada por el sarampión se debe a complicaciones respiratorias y neurológicas. La tasa de letalidad está aumentada en los niños menores de 5 años, en los adultos y en los inmunodeprimidos, incluyendo los niños con leucemia, infección por el VIH y malnutrición grave.

5. Diagnóstico diferencial

Los principales procesos que deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial del sarampión dependen, en gran medida, del entorno en que nos encontremos y del porcentaje de vacunación de la población. Así, en un estudio realizado en Inglaterra entre 1996 y 1998, con una cobertura vacunal para sarampión y rubéola por encima del 90%, entre 195 niños con exantema morbiliforme, no se encontró ningún caso de sarampión ni de rubéola⁹. Pudo determinarse la etiología del proceso en un 48% de los niños, siendo la causa más frecuente la infección por Parvovirus B19 (17%), seguido de *Streptococcus* del grupo A (15%), VHH-6 (6%), enterovirus (5%), adenovirus (4%) y *Streptococcus* del grupo C (3%). En un 52% no se encontró ninguna evidencia de infección. Por el contrario, en otro estudio realizado entre 1994 y 1998 en Brasil tras un programa de vacunación masiva llevado a cabo en 1992

en niños de 9 meses a 14 años, la causa más frecuente de exantema morbiliforme correspondió a dengue (33%), seguido de rubéola (20,2%), parvovirus B19 (9,2%), sarampión (6,7%) y VHH-6 (2,1%)¹⁰. La mayor parte de los casos de sarampión fueron diagnosticados en adultos.

De forma general, hemos de establecer el diagnóstico diferencial del sarampión con otras enfermedades exantemáticas infecciosas, con reacciones medicamentosas y con la enfermedad de Kawasaki.

En nuestro entorno, sin duda alguna es la enfermedad de Kawasaki uno de los procesos que con más frecuencia nos puede llevar a confusión con el sarampión. Habitualmente se presenta en niños menores de 5 años de evolución y se diagnostica por la presencia de fiebre elevada de más de 5 días con mala respuesta a antitérmicos y cuatro de los siguientes signos: exantema maculopapular polimorfo, alteración de manos y pies (edema y enrojecimiento de forma precoz o descamación de forma tardía), enantema (labios fisurados, faringitis o lengua aframbuesada), inyección conjuntival no purulenta, y adenopatía laterocervical única superior a 1 cm. Deben descartarse siempre otras etiologías para aceptar este diagnóstico. Suele acompañarse de alteraciones analíticas precoces (leucocitosis y reactantes de fase aguda elevados) o tardíos (trombocitosis). El exantema puede ser prácticamente indistinguible del sarampión, aunque también puede ser eritematoso, urticariforme o escarlatiniforme. Como característica diferencial clara con respecto al sarampión, en la enfermedad de Kawasaki no suele existir cuadro catarral concomitante y la aparición del exantema suele iniciarse en las superficies extensoras de extremidades y propagarse después al tronco. Dado que la enfermedad de Kawasaki puede ocasionar aneurismas coronarios, es importante mantener un elevado índice de sospecha de esta enfermedad, ya que el tratamiento precoz con gammaglobulina endovenosa disminuye la incidencia de tales complicaciones.

Las reacciones medicamentosas pueden presentarse con exantemas maculopapulosisos confluyentes habitualmente pruriginosos y no es extraño que coexistan con fiebre y otros síntomas generales como artralgias. El hecho de estar recibiendo un fármaco nos sugiere esta posibilidad, pero no existe ninguna prueba confirmatoria, por lo que el diagnóstico es a menudo difícil, ya que diversos exantemas víricos (entre ellos el sarampión) pueden tener una presentación muy similar. La buena respuesta a la retirada del fármaco y la negatividad del resto de pruebas apoyarán el diagnóstico.

Los procesos infecciosos que deben considerarse pueden estar producidos por virus (rubéola, VHH-6, Parvovirus B19, enterovirus, virus de Epstein-Barr, adenovirus, dengue) o bacterias (*Streptococcus pyogenes*) (Tabla 4.4)¹¹. La rubéola se caracteriza por la triada febrícula, hipertrofia ganglionar y exantema maculopapuloso, algo más tenue que el del sarampión, que se inicia en cara

Tabla 4.4.— Diagnóstico diferencial de los principales exantemas maculopapulares de origen infeccioso

Enfermedad	Periodo de incubación	Periodo prodromico	Características del exantema	Descamación	Signos característicos
Sarampión	8-12 días	Fiebre, tos, coriza, conjuntivitis. Duración: 3-4 días	Exantema: maculopapular, confluyente. Se extiende de la cara al tronco y extremidades. Color: rojo-púrpura. Duración: 5-6 días	Furfúrea. Palmas y plantas no presentan descamación	Manchas de Koplik en mucosa bucal
Rubéola	16-18 días	Malestar general, febrícula, coriza, conjuntivitis. Duración: 1-5 días	Exantema: maculopapular, no confluyente. Se extiende de la cara al tronco y extremidades. Color: rojo-rosado. Duración: 2-3 días	No	Linfadenopatías (retroauriculares y suboccipitales) Aritris y artralgias (adultos)
Escarlatina	3-5 días	Fiebre, faringitis, vómitos. Duración: 12 h - 2 días	Exantema: puntiforme, eritematoso y rugoso. Resalta el triángulo nasobucal. Inicio y predominio en las zonas de pliegues cutáneos. Confluyente. Color: rojo. Duración: variable, a veces muy breve.	Laminar. Afecta a manos y pies.	Amigdalitis. Adenopatías cervicales Lengua afraambesada
Exantema súbito	5-15 días	Fiebre elevada. Duración: 3-4 días	Exantema que aparece al desaparecer la fiebre: maculopápulas discretas. Inicio en tórax y tronco, después a cara y extremidades. No confluyente. Color: rosa-rojizo. Duración: 2 días	No	Irritabilidad. Adenopatías occipitales
Eritema infeccioso	5-10 días	No	Eritema indurado en mejillas. Exantema: maculopapular simétrico en la cara extensora de las extremidades superiores y inferiores. Confluyente. Color: rojo-violáceo. Duración: de 5 a 10 días (recidivas)	No	Eritema en mejillas
Infecciones enterovíricas	Variable, según el agente, habitualmente de 3-5 días	Variable	Exantema: maculopápulas discretas, no pruriginosas y generalizadas (aspecto similar a la rubéola)	No	Meningitis aséptica
Mononucleosis infecciosa	4-6 semanas	Fiebre prolongada. Duración: 6-10 días	Exantema: puede manifestarse de diversas formas. Más a menudo después de tomar ampicilina.	No	Amigdalitis membranosa. Linfadenopatías. Hepatoesplenomegalia.

Tabla adaptada (con permiso) de: Barrabeig I, Casanovas JM, Domínguez A, García JJ, Sala P, Torner N, Van Esso D, Salleras L. L'eliminació de la rubéola a Catalunya per a l'any 2005. Bases científiques i programa. Barcelona: Quaderns de Salut Pública, Departament de Sanitat i Seguretat Social, Generalitat de Catalunya, 2002³.

y tronco y que progresa rápidamente, en 24 horas, hacia extremidades. La linfadenopatía es dolorosa, de localización retroauricular, cervical posterior y retrooccipital. En ocasiones puede observarse el signo de Forchheimer (petequias en paladar blando). El VHH-6 es el agente productor del exantema súbito. No obstante, en ocasiones, puede producir un cuadro superponible al sarampión, con fiebre exantema, tos, conjuntivitis y coriza. En un estudio realizado en Gran Bretaña, de 103 niños con el diagnóstico clínico de presunción de sarampión o rubéola, y en que se descartó por serología sarampión, rubéola y parvovirus B 19, un 85% tenía anticuerpos para VHH-6 de los que un 40% tenían baja afinidad, indicando infección reciente¹². Parvovirus B19 y *Streptococcus pyogenes* son, posiblemente, los procesos infecciosos que más frecuentemente producen exantema morbiliforme en nuestro medio. Ambos microorganismos pueden presentar, al igual que el sarampión, signos de infección vías altas, con tos y mucosidad. Sin embargo, presentan conjuntivitis con menos frecuencia. El parvovirus B19 es el agente productor del megaloteritema epidémico. No obstante, produce diferentes cuadros clínicos, que van desde formas asintomáticas a crisis aplásicas, exantemas morbiliformes con fiebre o el síndrome papulopurpúrico en guantes y calcetín. *Streptococcus pyogenes* es el agente productor de la escarlatina, caracterizada por la presencia de fiebre elevada, amigdalitis y aparición de un exantema micropapuloso eritematoso, rugoso, de predominio en pliegues que se inicia en cuello y progresa a extremidades. Respeta la zona perioral (triángulo de Filatov). Puede presentar el signo de Forchheimer. Se acompaña de lengua aframbuesada y acaba con una descamación furfurácea a los 7-10 días del inicio del exantema. Los enterovirus suelen producir un cuadro febril con un exantema de inicio en cara y posterior descenso a tronco y extremidades. Suele ser maculopapuloso de color rosado y pequeño tamaño y puede coexistir con elementos petequiales. Típicamente las infecciones por enterovirus se presentan en la época estival. En ocasiones producen meningitis aséptica concomitante. El virus de Epstein Barr es el principal agente causal de la mononucleosis infecciosa. La clínica es variable, desde asintomática en los niños más pequeños a cuadros febriles con amigdalitis, adenopatías y hepatoesplenomegalia. Puede presentarse un exantema maculopapuloso de color rosado en tórax y abdomen hasta en un 20% de los niños con mononucleosis, más frecuentemente si se administran antibióticos betalactámicos (fundamentalmente amoxicilina y ampicilina) de forma concomitante. El adenovirus puede producir diferentes tipos de exantemas; habitualmente son maculopapulosos, de color rojizo. Produce cuadros de fiebre alta, con parámetros analíticos frecuentemente alterados (leucocitosis y aumento de la proteína C-reactiva), amigdalitis, conjuntivitis, adenopatías y faringoamigdalitis. Por ello con frecuencia lleva a plantear problemas de diagnóstico diferencial fundamentalmente con la enfermedad de Kawasaki.

Por último, el dengue se sospechará en nuestro medio tan sólo en pacientes con antecedentes de haber estado recientemente en un área endémica en periodo de lluvias. Se presenta como un cuadro pseudogripal con un exantema maculopapuloso de tipo morbiliforme o escarlatiniforme. Debe establecerse diagnóstico diferencial con el sarampión ya que con frecuencia el dengue se produce en áreas que también son endémicas de sarampión.

6. Diagnóstico microbiológico

A menudo, los pacientes con sarampión presentan unos síntomas clínicos de la enfermedad tan claros que son suficientes para efectuar un diagnóstico etiológico preciso. Sin embargo, no en todos los casos se observan los síntomas típicos de la enfermedad, especialmente en niños muy pequeños o mal nutridos, en pacientes inmunodeprimidos o en personas inmunizadas previamente. Algunos síntomas del sarampión, como por ejemplo el exantema, pueden ser ocasionados también por otros agentes infecciosos, principalmente el virus de la rubéola, el parvovirus B19 y el virus herpesvirus humano tipo 6. Como la incidencia de sarampión es muy baja en los países donde hace años se implantó la vacunación sistemática de la población infantil, muchos médicos ya no están familiarizados con esta enfermedad y pueden efectuar diagnósticos equivocados. Por lo tanto es conveniente confirmar los casos sospechosos de sarampión mediante pruebas microbiológicas específicas.

El diagnóstico etiológico de sarampión se puede llevar a cabo de forma directa mediante el aislamiento del virus en cultivos celulares y/o por la identificación de antígenos o de RNA víricos en secreciones corporales. Sin embargo, la detección de anticuerpos específicos de clase IgM en una muestra única, constituye el método de elección y es el más empleado en la práctica asistencial. Otros métodos serológicos alternativos son la identificación de anticuerpos de clase IgG de baja avidez, o la demostración de seroconversión o de un incremento significativo en el título de anticuerpos entre dos muestras seriadas obtenidas en la fase aguda y convaleciente de la enfermedad, respectivamente.

6.1. Diagnóstico directo

Aislamiento del virus

El aislamiento por cultivo celular del virus del sarampión es un método que requiere una infraestructura compleja y personal técnico muy especializado. Además, su eficacia diagnóstica en muestras clínicas es muy baja, por lo que no es un procedimiento empleado habitualmente para el diagnóstico del sarampión en los laboratorios de microbiología convencionales¹³⁻¹⁵. El aislamiento del virus puede ser útil para la identificación del sarampión en pacientes

con una respuesta de la inmunidad humoral deficiente. Sin embargo, desde hace algunos años, el cultivo celular puede ser reemplazado con ventaja por la detección del RNA del virus por amplificación genética, que constituye un método mucho más sensible^{15,16} y que además permite la determinación del genotipo del virus y la realización de análisis filogenéticos de gran utilidad en epidemiología molecular. Aún así, el aislamiento tiene la ventaja de que proporciona virus vivos, lo que permite llevar a cabo, en centros de referencia, un estudio más exhaustivo de las características antigénicas y fenotípicas de las cepas implicadas en los brotes epidémicos.

El exudado faríngeo, especialmente en las primeras fases de la enfermedad, y la orina, en fases más tardías, son las muestras más adecuadas para el aislamiento del virus. El aislamiento en líquido cefaloraquídeo (LCR) raramente tiene éxito. Las muestras para cultivo celular deben ser tomadas durante la fase aguda de la enfermedad usando procedimientos estándar, refrigeradas, pero sin llegar a la congelación, y transportadas al laboratorio de microbiología antes de dos días. Como el virus del sarampión es lábil, el medio de transporte empleado debe contener proteínas para preservar la viabilidad del virus. Para ello se pueden utilizar medios tamponados suplementados con albúmina de suero bovino o suero bovino fetal.

La susceptibilidad a la infección de las líneas celulares varía según las distintas cepas del virus. Las mejores células para el aislamiento del virus del sarampión son los leucocitos de cordón umbilical humano o las células fetales de riñón humano. Como estas líneas celulares son de difícil obtención, las líneas de linfocitos B de tití transformados por el virus de Epstein-Barr (B95-8 o B95a), constituyen la mejor alternativa¹⁷.

La infección del cultivo celular por virus se detecta por el efecto citopático (ECP) que su crecimiento produce en las células. Este efecto suele aparecer tardíamente después de la inoculación de las células por lo que es conveniente que las células sean observadas durante al menos dos semanas. En los cultivos celulares se pueden observar dos tipos de ECP: células refringentes en forma de huso, cuyo número va aumentando cuando la infección avanza y células gigantes multinucleadas (sincitios) que aumentan de tamaño durante el cultivo. La presencia de estas células sincitiales indica que el virus aislado tiene una proteína de fusión. Esta observación junto con datos clínicos compatibles justifica la sospecha de que el virus aislado puede ser el del sarampión. Sin embargo, para una correcta identificación del virus causante del ECP hay que emplear antisueros específicos. Para identificar los virus aislados se pueden usar antisueros hiperinmunes específicos para el virus del sarampión, o anticuerpos monoclonales contra las proteínas N, P o M. Ambos tipos de antisueros son suministrados por firmas comerciales. La prueba más conveniente es la inmunofluorescencia indirecta con anticuerpos específicos. Se efectúa

una extensión de las células del cultivo en un portaobjetos, y después de fijar la muestra se incubaba con anticuerpos específicos. Después de lavar la preparación se añaden los anticuerpos secundarios conjugados a fluoresceína. La observación de inclusiones intracelulares fluorescentes típicas permite la identificación del virus aislado.

Examen citológico directo y detección de antígenos

Las células epiteliales de secreciones nasofaríngeas, de la mucosa bucal, de la conjuntiva, de sedimentos de orina o leucocitos de sangre periférica pueden ser usadas para un examen citológico directo o para la detección de antígenos virales. Las células infectadas por el virus del sarampión son típicamente multinucleadas y se forman por la fusión de muchas de ellas. Su presencia en las preparaciones citológicas es un claro indicio de sarampión. Sin embargo, aunque el examen citológico puede ser de ayuda, para un diagnóstico específico de la infección es necesaria la demostración directa de antígenos virales en las células¹⁸. La mejor muestra para el examen directo es el exudado nasofaríngeo. El mucus extraído debe mantenerse refrigerado y enviado inmediatamente al laboratorio para su examen. La detección de antígenos se lleva a cabo habitualmente por técnicas de inmunofluorescencia indirecta. Este método tiene un rendimiento diagnóstico superior al cultivo celular y es muy útil para el diagnóstico precoz de la infección. De manera similar a lo explicado en el apartado anterior, para efectuar las pruebas de inmunofluorescencia, la muestra se extiende y se fija en un portaobjetos. Las células son incubadas con antiseros hiperinmunes o con anticuerpos monoclonales contra las proteínas N o P, y posteriormente con anticuerpos secundarios fluoresceinados que se unen específicamente a los anticuerpos primarios. Las condiciones empleadas para este procedimiento son las estándar para este tipo de métodos. El patrón de fluorescencia observado es típicamente citoplasmático. Sin embargo, en fases avanzadas del ciclo, o en formas crónicas de infección como PEES, el patrón puede ser intranuclear.

Detección del genoma vírico

Actualmente la detección del RNA del virus del sarampión mediante retrotranscripción seguida de amplificación genética por reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) constituye un método mucho más sensible que el aislamiento por cultivo celular^{14,15,19} o la detección directa de antígenos por inmunofluorescencia. El genoma vírico se puede detectar precozmente, en exudado nasofaríngeo y en fluido oral desde algunos días antes del exantema y hasta dos semanas después del inicio de los síntomas. En muestras de orina el RNA del virus se puede detectar en muchos pacientes incluso 5 semanas después del inicio del exantema. Diversos estudios coinciden en que la muestra más adecuada para la detección del virus del sarampión por amplificación

genética es el frotis faríngeo, con resultados positivos en más del 90 % de los casos durante la primera semana desde el inicio del exantema. Este método es especialmente útil en muestras precoces obtenidas antes de los tres días del inicio del exantema o en personas inmunodeprimidas, en las que la determinación de anticuerpos de clase IgM puede dar falsos negativos.

El método comienza con la extracción de los ácidos nucleicos de las muestras clínicas. Actualmente existen métodos automatizados de extracción que facilitan mucho este proceso. A continuación el RNA del virus es copiado a DNA complementario (cDNA) por transcripción inversa y finalmente, mediante cebadores específicos, se amplifican regiones altamente conservadas del genoma por PCR anidada (nested PCR). Los genes más adecuados para la amplificación corresponden a las proteínas N, M, H o F. Después de la amplificación, los fragmentos obtenidos se detectan mediante electroforesis en gel de agarosa al 2 %. Recientemente se han descrito métodos de RT-PCR en tiempo real para la detección del virus del sarampión^{14,20,21}. Estos métodos tienen una sensibilidad comparable a la de la PCR convencional y una especificidad superior, pero son más simples, mucho más rápidos y con menos problemas de contaminación cruzada. Por esa razón pueden ser especialmente útiles cuando se necesita un diagnóstico rápido, como por ejemplo como soporte de programas de vigilancia epidemiológica en los que la rápida confirmación de los casos sospechosos es esencial para adoptar intervenciones de salud pública. La amplificación del genoma del virus permite además determinar el genotipo del virus (para ello se requiere la amplificación del gen H o al menos 450 nucleótidos del extremo carboxi-terminal del gen N) y llevar a cabo análisis filogenéticos de gran interés para los estudios de epidemiología molecular en los que se investiga la distribución de las cepas del virus en la población y se rastrea su diseminación en los brotes epidémicos²².

Un inconveniente de la RT-PCR es que de momento no se dispone de kits comercializados para la detección del virus de sarampión. En consecuencia no es un método ampliamente utilizado en la práctica asistencial, que, en general, se circunscribe a grandes hospitales y centros de referencia.

6.2. Diagnóstico serológico

La presencia de anticuerpos específicos en una muestra de suero indica infección pasada o actual por virus del sarampión o inmunización por vacunación. La demostración de seroconversión o de un incremento significativo en el título de anticuerpos entre dos muestras seriadas, separadas por un intervalo de 2 semanas durante la fase aguda, indica infección por el virus del sarampión. Esto requiere la obtención de dos muestras de suero, lo que no siempre es fácil de conseguir. Sin embargo, la demostración de anticuerpos específicos de clase IgM en una muestra única es un procedimiento rápido y sencillo que

actualmente constituye el método de elección para el diagnóstico del sarampión. La detección de anticuerpos IgG específicos de baja avidéz en una muestra de suero también indica infección aguda por virus del sarampión.

Determinación de anticuerpos de clase IgM

La detección de anticuerpos IgM antisarampión se lleva a cabo en la mayoría de laboratorios de microbiología por enzimoimmunoensayos en fase sólida (ELISA) comercializados y bien estandarizados. Las muestras se procesan diluidas. La mejor dilución depende de las condiciones empleadas en cada ensayo, pero diluciones entre 1:50 y 1:200 suelen ser óptimas. Existen dos tipos de ELISA para la detección de anticuerpos IgM, los de tipo indirecto y los de captura. En los ensayos indirectos, las placas de microdilución contienen antígenos purificados del virus del sarampión absorbidos a la fase sólida. Al incubar las muestras en los pocillos de las placas, los anticuerpos contra el sarampión, sean de la clase que sean, se unirán a los antígenos. Después de lavar los pocillos, se añade un anticuerpo secundario que reconoce la cadena μ humana (cadena pesada de los anticuerpos de clase IgM), conjugado a un enzima, que al entrar en contacto con un substrato cromogénico reacciona produciendo color, poniéndose de relieve la presencia de anticuerpos IgM antisarampión en la muestra. Este tipo de ELISA tiene dos problemas: el primero consiste en que cuando en la muestra hay una concentración elevada de anticuerpos específicos de clase IgG, éstos compiten con los anticuerpos IgM para unirse a los antígenos de la fase sólida pudiendo dar lugar a falsos negativos. El segundo problema se debe a la existencia, en algunos sueros, de factor reumatoide (anticuerpos de clase IgM que se unen a las IgG) dando lugar a falsos positivos. Ambos problemas se pueden solucionar incubando la muestra de suero con un reactivo que adsorbe las IgG antes de efectuar el ensayo. En los ELISAs de captura, la fase sólida está tapizada con anticuerpos anti-cadena μ humana que capturarán los anticuerpos IgM de las muestras. Para poner de relieve los anticuerpos IgM específicos para sarampión, se añaden virus o antígenos purificados que se unirán a las IgM antisarampión capturadas en el paso anterior. Finalmente, la adición de anticuerpos antisarampión marcados con enzimas cromogénicos permite poner de relieve la presencia de IgM específicas en las muestras. Aunque teóricamente los ensayos de captura para la detección de anticuerpos IgM antisarampión deberían ser más específicos que los de tipo indirecto, en la práctica no se ha demostrado que sean mejores²³. En realidad ambos tipos de ensayos pueden dar resultados falsamente positivos, especialmente cuando la intensidad de la reacción colorimétrica es débil. La especificidad varía de unos ensayos a otros, oscilando entre el 86,6 % y el 99,6 %. La sensibilidad de la determinación de IgM también depende del ensayo empleado, pero sobre todo del momento en que se obtiene la muestra.

En personas inmunocompetentes, los anticuerpos IgM se detectan en el suero de casi todos los pacientes a partir del cuarto día del inicio del exantema, persistiendo en la sangre durante unas cuatro o cinco semanas²⁴. Sin embargo, la sensibilidad disminuye si la muestra es anterior. También disminuye de forma notable la detección de IgM en pacientes previamente inmunizados contra el sarampión, pero que a pesar de ello se han infectado, ya que en estas circunstancias la respuesta de anticuerpos de clase IgM es deficiente. En esos casos la demostración de un incremento en el título de anticuerpos en muestras seriadas, o la detección del genoma del virus por RT-PCR, constituyen una buena alternativa.

Los anticuerpos de clase IgM también se pueden detectar por ELISA en muestras de fluido oral, como saliva o esputo, sin pérdida de sensibilidad, lo que puede ser de gran utilidad en programas de vigilancia epidemiológica.^{14,25} En muchos de estos programas se recomienda obtener una muestra de suero a partir del cuarto día después del exantema para la prueba de IgM, y una muestra de orina o mejor de exudado faríngeo para la amplificación por RT-PCR. Se ha propuesto usar fluido oral obtenido durante los primeros días de la enfermedad, como única muestra tanto para la determinación de IgM como para la detección del genoma vírico, con lo que se consigue la confirmación en el 93 % de los casos de sarampión. No obstante, muy pocos kits comerciales están optimizados y evaluados para la detección de IgM antisarampión en saliva¹⁴.

La presencia de anticuerpos de clase IgM también se puede investigar mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI), un método con una elevada sensibilidad y una excelente especificidad. Existen kits comerciales para llevar a cabo este procedimiento, que requiere de portaobjetos en los que se han fijado células infectadas por el virus del sarampión. Estas células se incuban con las muestras de suero previamente diluidas. Los anticuerpos específicos de la muestra se unen a los antígenos del virus del sarampión, presentes en las células infectadas. A continuación se añade un anticuerpo secundario anti-cadena μ humana, marcado con fluoresceína. Después de unos lavados en tampón PBS, las preparaciones, montadas y selladas con cubreobjetos, son examinadas en el microscopio de fluorescencia. La observación de patrones de fluorescencia típicos en las células infectadas indica la presencia de los anticuerpos específicos. Aproximadamente sólo una tercera parte de las células fijadas al portaobjetos están infectadas por el virus del sarampión, de manera que la fluorescencia observada debe limitarse a un porcentaje equivalente de células. La observación de fluorescencia difusa en todas las células de la preparación debe ser interpretada como una falsa reactividad. Muy utilizada en el pasado, la IFI, al ser un procedimiento totalmente manual que no permite procesar muchas muestras a la vez, ha sido reemplazada por el

ELISA en la mayoría de laboratorios. No obstante, debido a su elevada especificidad este método puede ser usado como una prueba de confirmación de los resultados dudosos del ELISA.

Determinación de anticuerpos de clase IgG

Los anticuerpos de clase IgG aparecen unos días más tarde que los de clase IgM y alcanzan una concentración máxima unos 14 días después del inicio de la enfermedad, incrementando progresivamente su aidez. Después persisten indefinidamente en la sangre de los pacientes. La determinación de anticuerpos IgG antisarampión generalmente se usa para identificar a las personas previamente inmunizadas. Sin embargo, también tiene aplicación en el diagnóstico de la enfermedad, mediante la demostración de seroconversión o de un incremento de al menos cuatro veces del título de anticuerpos entre dos muestras seriadas. La primera muestra debe ser tomada lo antes posible después del inicio de la enfermedad. La segunda muestra debe ser obtenida preferentemente entre 10 a 14 días después de la primera. Como ya se ha comentado anteriormente, este procedimiento constituye una buena alternativa a la determinación de IgM cuando el sarampión afecta a una persona previamente vacunada o en casos de reinfección.

En la mayoría de laboratorios la presencia de IgG específica se investiga mediante ELISA indirecto. El procedimiento es igual que para la IgM, con la única diferencia de que en este caso el anticuerpo secundario marcado con el enzima es anti-IgG humana.

Los anticuerpos IgG también pueden ser identificados mediante IFI usando un procedimiento idéntico al de las IgM, con la salvedad de que el anticuerpo anti-cadena μ humana conjugado a fluoresceína es substituido por anticuerpos anti-IgG humana.

Prueba de aidez de la IgG

En la primoinfección, la aidez de los anticuerpos IgG inicialmente es baja, incrementándose progresivamente. La identificación de anticuerpos IgG de baja aidez indica infección aguda. La aidez de las IgG se determina empleando un ELISA convencional modificado²⁶. Para efectuar el ensayo, para cada muestra se procesan dos reacciones en paralelo. En una de las reacciones se sigue el protocolo estándar para la detección de la IgG, mientras que en la otra reacción, la incubación con el antígeno (o bien los lavados posteriores) se lleva a cabo en una solución que contiene un agente disociante, habitualmente urea a elevadas concentraciones. En presencia de urea concentrada, los anticuerpos de baja afinidad se disocian del antígeno, lo que comporta una reducción en la producción de color. El índice de aidez (IV) se define como el

cociente entre las OD (unidades de densidad óptica) en presencia de urea y las OD sin urea, expresado como porcentaje.

Otras pruebas serológicas

Existen otras pruebas serológicas para detectar la presencia de anticuerpos antisarampión en muestras de suero como son la neutralización, la inhibición de la hemoaglutinación (IH) o la fijación del complemento (FC). A diferencia del ELISA o de la IFI, estos métodos no permiten diferenciar los anticuerpos de clase IgM y los de clase IgG. Ninguna de esas pruebas es de uso común en la actualidad. Sin embargo, la prueba de neutralización es todavía el método de referencia para evaluar otros métodos. Se basa en la inhibición del crecimiento del virus del sarampión en cultivos celulares, a causa de la presencia de anticuerpos neutralizantes en el suero de personas inmunizadas. Es más sensible que el ELISA y constituye el método que mejor se correlaciona con la protección contra la infección, siendo el mejor sistema para evaluar la respuesta a la vacunación²⁷⁻²⁹. La prueba de IH se basa en la capacidad de la proteína H del virus del sarampión para unirse a eritrocitos de mono y producir agregados fácilmente visibles. Los anticuerpos específicos contra la proteína H del virus inhiben la hemoaglutinación, poniendo de manifiesto su presencia en la muestra de suero. Esta prueba se correlaciona bien con la neutralización, aunque es menos sensible. La FC también se ha usado para determinar el estado de inmunidad frente al sarampión, pero los resultados de las titulaciones son poco reproducibles.

7. Bibliografía

1. Sala Ginabreda JM. Sarampión. En: Sala Ginabreda JM. Tratado de las enfermedades infecciosas en la infancia. Barcelona: Editorial Científico Médica; 1955. p. 69-102.
2. Moraga Llop FA (ed.). El xarampió. *Pediatr Catalana*. 1999; 59: 5-53.
3. Weisse ME. The fourth disease, 1900-2000. *Lancet*. 2001; 357: 299-301.
4. American Academy of Pediatrics. Measles. En: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006. p. 441-52.
5. Casanova-Bellido M, Cruz-Hernández M. Sarampión. Rubéola. En: Cruz Hernández M. Tratado de Pediatría. 9^a ed. Madrid: Ergon; 2006. p. 431-5.
6. Gershon AA. Measles virus (Rubeola). En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Sixth edition. Filadelfia: Elsevier; 2005. p. 2031-8.

7. Strebel PM, Papania MJ, Halsey NA. Vacuna anti-sarampión. En: Plotkin SA, Orenstein WA, Picazo JJ. Vacunas. 1ª ed en español. Madrid: ACINDES; 2007. p. 397-450.
8. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Guia per a l'eliminació del xarampió a Catalunya. Barcelona: Ideograma, S.A.; 1991. p. 11-26.
9. Ramsay M, Reacher M, O'Flynn C, Buttery R, Hadden F, Cohen B, et al. Causes of morbilliform rash in a highly immunised English population. *Arch Dis Child*. 2002; 87: 202-6.
10. Oliveira SA, Siquiera MM, Camacho LAB, Nogueira M, Spinetti CCJ, Cubel RCN, et al. The aetiology of maculopapular rash diseases in Niterói, State of Rio de Janeiro, Brazil: implications for measles surveillance. *Epidemiol Infect*. 2001; 127: 509-16
11. Barrabeig I, Casanovas, Domínguez A, García JJ, Sala P, Torner N, et al. L'eliminació de la rubèola a Catalunya per a l'any 2005. Bases científiques i programa. Barcelona: Quaderns de Salut Pública, Departament de Sanitat i Seguretat Social, Generalitat de Catalunya, 2002.
12. Tait DR, Ward KN, Brown DWG, Miller E. Exanthem subitum misdiagnosed as measles or rubella. *BMJ*. 1996; 312: 101-2.
13. Tischer A, Santibáñez S, Siedler A, Heider A, Hengel H. Laboratory investigations are indispensable to monitor the progress of measles elimination-results of the German Measles Sentinel 1999-2003. *J Clin Virol*. 2004; 31: 165-78.
14. Van Binnebdijk RS, van den Hof S, van den Kerkhof H, Kohl RH, Woonink F, Berbers GA, et al. Evaluation of serological and virological tests in the diagnosis of clinical and subclinical measles virus infections during an outbreak of measles in The Netherlands. *J Infect Dis*. 2003; 188: 819-903.
15. Mosquera MM, de Ory F, Gallardo V, Cuenca L, Morales M et al. Evaluation of Diagnostic markers for measles virus infection in the context of an outbreak in Spain. *J Clin Microbiol*. 2005; 43: 5117-21.
16. El Mubarak HS, Van de Bildt MW, Mustafa OA, Vos HW, Mukhta MM, Groen J, et al. Serological and virological characterization of clinical diagnosed cases of measles in suburban khartoum. *J Clin Microbiol*. 2000; 38: 987-91.
17. Kobune F, Sakata H and Sugiura A. Marmoset lymphoblastoid cells as a sensitive host for isolation of measles virus. *J Virol*. 1990; 64: 700-5.
18. Fulton RE, Middleton PJ. Immunofluorescence in diagnosis of measles infection in children. *J Pediatr*. 1995; 86: 17-22.
19. Permar SR, Moss WJ, Ryon JJ, Monze M, Cutts F, Quinn TC, et al. Prolonged measles virus shedding in human immunodeficiency virus-infected children detected by reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *J Infect Dis*. 2001; 183: 532-8.

20. Thomas B, Beard S, Jin L, Brown KE, Brown DWG. Development and evaluation of a real-time PCR assay for rapid identification and semi-quantitation of measles virus. *J Med Virol.* 2007; 79: 1587-92.
21. Hummel KB, Lowe L, Bellini WJ, Rota PA. Development of quantitative gene-specific real-time RT-PCR assays for the detection of measles virus in clinical specimens. *J Virol Methods.* 2006; 132: 166-73.
22. Ramsay ME, Jin L, White J, Litton P, Cohen B, Brown D. The elimination of indigenous measles transmission in England and Wales. *J Infect Dis.* 2003; 187: S198-207.
23. Ratnam S, Tipples G, Head C, Fauvel M, Fearon M, Ward BJ. Performance of indirect immunoglobulin M (IgM) serology tests and IgM capture assays for laboratory diagnosis of measles. *J Clin Microbiol.* 2000; 38: 99-104.
24. Pedersen IR, Antonsdottir A, Evald T and Mordhorst. Detection of measles IgM antibodies by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1982; 90: 153-60.
25. Helfand RT, Kebede S, Mercader S, Gary HE, Beyenne H, Bellini WJ. The effect of timing of sample collection on the detection of measles-specific IgM in serum and oral fluid samples after primary measles vaccination. *Epidemiol Infect.* 1999; 123: 451-6.
26. De Souza F, Pannuti CS, Sumita LM, de Andrade Júnior HF. Enzyme-linked immunosorbent assay-IgG antibody avidity test for single sample serologic evaluation of measles vaccines. *J Med Virol.* 1997; 52: 275-9.
27. Albercht P, Herrmann K, Burns GR. Role of virus strain in conventional and enhanced measles plaque neutralization test. *J Virol Methods.* 1981; 3: 251-60.
28. Albercht P, Ennis FA, Saltzman EJ, Krugman S. Persistence of maternal antibody in infants beyond 12 months: mechanism of measles vaccine failure. *J Pediatr.* 1977; 715-8.
29. Chen RT, Markowitz LE, Albercht P, Stewart JA, Mofenson LM, Preblud SR, et al. Measles antibody : reevaluation of protective titers. *J Infect Dis.* 1990; 162: 1036-42.

CAPÍTULO 5

Vacunas disponibles y resultados de la vacunación. Perspectivas de nuevas vacunas

Lluís Salleras Sanmartí. *Departamento de Salud Pública, Universitat de Barcelona.
CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).*

1. Introducción

Tras el aislamiento del virus del sarampión en cultivos tisulares llevado a cabo en 1954 por Enders y Peebles¹, se avanzó rápidamente en el desarrollo de vacunas. Se obtuvieron y comercializaron dos tipos de vacunas: inactivadas y atenuadas.

El virus natural activa de forma preferente los linfocitos Th2, lo que explica la producción de muy buenas respuestas de anticuerpos frente a los antígenos F, H y N, los bajos niveles de la respuesta de hipersensibilidad retardada a los antígenos víricos (mediada por los linfocitos Th1) y la debilidad y transitoriedad de la inmunosupresión².

En las vacunas de virus vivos atenuados el perfil de la respuesta es similar, aunque de menor intensidad y la inmunosupresión es aún más transitoria²⁻⁷.

En cambio, la vacuna inactivada da lugar a una respuesta inmunitaria con buenos niveles, aunque transitorios, de anticuerpos frente a los antígenos H y M, bajos niveles de anticuerpos anti-N, respuesta nula o insignificante a los anticuerpos frente a los antígenos F y P, buena respuesta de hipersensibilidad retardada medida *in vivo* por la prueba de la tuberculina, y buena respuesta linfoproliferativa frente a los antígenos víricos *in vitro*⁸⁻¹¹. Este patrón sugiere una respuesta preferente de linfocitos Th1².

En definitiva, los dos tipos de vacunas, con virus vivos atenuados y con virus inactivados, estimularían la inmunidad celular de dos formas diferentes con dos patrones de respuesta distintos, lo cual explicaría la protección parcial conferida por la vacuna inactivada y el cuadro clínico del sarampión atípico que aparece en los niños vacunados con esta vacuna².

2. Vacunas inactivadas

Desde 1963 hasta 1967 se utilizó en Estados Unidos una vacuna inactivada por formol y precipitada en aluminio. Se administraban tres dosis separadas por intervalos de 1 mes o dos dosis de esta vacuna y una tercera dosis de vacuna atenuada. Los efectos secundarios con la vacuna inactivada eran menores que los causados por la vacuna atenuada. Los niños vacunados con la vacuna inactivada expuestos al virus salvaje podían contraer la enfermedad y presentar síntomas más graves que los no vacunados previamente (fiebre elevada, exantema vesicular o hemorrágico y neumonitis nodular¹²). Este cuadro clínico sería consecuencia de una respuesta inmunopatológica aberrante con elementos característicos de la reacción de hipersensibilidad retardada y una reacción de tipo Arthus^{2,13}. El formaldehído utilizado para la inactivación del virus alteraría la proteína F, con lo que no se inducirían anticuerpos protectores frente a esta proteína^{2,13}. Como consecuencia de todos estos problemas las vacunas inactivadas fueron retiradas del mercado poco después de su comercialización¹⁴.

3. Vacunas atenuadas

La primera vacuna atenuada se obtuvo a partir de la cepa Edmonston, denominación que corresponde al apellido del niño del que se aisló. La cepa se atenuó mediante pases repetidos en células de riñón, en células amnióticas y en células de embrión de pollo^{15,16}, dando lugar, según los pases a que se había sometido, a las cepas Edmonston A y Edmonston B. La vacuna elaborada con la cepa Edmonston B se autorizó en Estados Unidos en 1963. En los individuos vacunados aparecieron reacciones febriles y exantema^{17,18}, por lo que, junto con la vacuna, empezó a administrarse una pequeña dosis (0,02 ml/kg de peso) de inmunoglobulina estándar. Con ello se conseguía reducir a la mitad las reacciones de fiebre y exantema que seguían a la vacunación^{19,20}. Otras cepas atenuadas obtenidas a partir de la cepa Edmonston fueron la Szchwarz y la Moraten. La cepa Szchwarz se obtuvo mediante 85 nuevos pases de la cepa Edmonston en células de embrión de pollo, y la cepa Moraten sólo con 40. Las vacunas obtenidas con estas cepas producían menos reacciones secundarias que, además, eran menos graves (Tabla 5.1)²¹. La administración simultánea de inmunoglobulina también disminuía la frecuencia de dichas reacciones²². Aunque, aparentemente, estas bajas dosis de inmunoglobulina estándar no producían efectos adversos ni interferían en la seroconversión, producían un nivel medio de anticuerpos algo inferior al obtenido con las vacunas más atenuadas administradas sin inmunoglobulina (Tabla 5.2), por lo que empezó a suprimirse la administración sistemática de inmunoglobulinas²³.

Tabla 5.1.— Frecuencia con que se producen fiebre y exantema tras la infección natural y la vacunación con vacunas atenuadas

	Fiebre (%)	Exantema (%)	Nº
Infección natural	99	100	33
Vacuna Edmonston B	30	50	175
Vacuna Edmonston B + inmunoglobulina	15	12	854
Vacuna Szchwarz		5	569
Vacuna Szchwarz + inmunoglobulina	3	2	452

Fuente: Krugman S, et al²¹

Tabla 5.2.— Títulos de anticuerpos antisarampión obtenidos por fijación de complemento en diferentes situaciones

	Nº	Media geométrica ^a	Seroconversión (%)
Vacuna Edmonston B	171	1:32	98
Vacuna Edmonston B + inmunoglobulina 0,02 ml/kg	185	1.96	99
Vacuna Szchwarz	121	1:56	99
Vacuna Szchwarz + inmunoglobulina 0,02 ml/kg	193	1:24	95
Vacuna Szchwarz + inmunoglobulina 0,02 ml total	452	1:32	98
Infección natural	33	1:28	-

^aObtenida un mes después de la vacunación o de la infección natural

Fuente: Krugman S, et al²¹

Así, se podía evitar una segunda inyección con cada vacuna y se conseguía, por lo tanto, reducir el coste de la vacunación. La vacuna atenuada que contiene la cepa Moraten es actualmente la utilizada en Estados Unidos, mientras que la que contiene la cepa Szchwarz se emplea más en otros países²⁴. En Japón se utilizan vacunas elaboradas con las cepas AIK-C y Szchwarz F88, derivadas de la cepa Edmonston, y las cepas CAP-70 y TD 97, derivadas de la cepa Tanabe²⁵. En los países del Este de Europa se utiliza una vacuna que contiene la cepa Leningrad 16, derivada de una cepa aislada en Leningrado²⁶. En la ex Yugoslavia se empezó a usar en 1969 una vacuna que contiene la cepa Edmonston-Zagreb, derivada de la cepa Edmonston²⁷. En China se emplea una vacuna que contiene la cepa Shangai-191, derivada de un aislamiento llevado a cabo en Shangai²⁸.

3.1. Inmunogenicidad

La respuesta inmunitaria que sigue a la vacunación con vacuna atenuada se asemeja en gran medida a la que se produce tras la infección natural por el virus salvaje, aunque se inicia más precozmente.

La vacunación desencadena una doble respuesta humoral y celular, siendo ésta última muy difícil de medir. A los 15 días de la vacunación se empiezan a detectar anticuerpos de las clases IgG, IgM e IgA en el suero y en las secreciones nasales; las IgG y las IgM predominan en el suero, mientras que las IgA se detectan principalmente en las secreciones nasales. Los anticuerpos IgA se detectan con mayor frecuencia tras la administración de la vacuna con virus vivos, o tras la infección natural, que tras la administración de vacunas inactivadas²⁹. La detección de IgM en suero es transitoria, persistiendo por muchos años las IgG³⁰. El título máximo de anticuerpos IgG se alcanza a los 21-28 días y, al igual que ocurre con la infección natural, el título va disminuyendo con el tiempo³⁰.

La inmunidad inducida por la vacuna, al igual que ocurre con la infección natural, se refuerza por el efecto recuerdo, sea éste producido mediante el virus vacunal o mediante el virus salvaje³⁰⁻³². El título de anticuerpos detectado tras la vacunación utilizando siempre la misma técnica varía según la cepa contenida en la vacuna (Tabla 5.2)²¹.

La respuesta de la inmunidad celular que se produce con la vacunación no es bien conocida. Gallagher et al³³ mostraron que se producía una estimulación linfocitaria en todos los pacientes que habían experimentado la infección natural (9 de 9), mientras que sólo en 10 de 16 individuos vacunados se producía dicha estimación. Si de los individuos vacunados se excluían los que no habían mostrado respuesta serológica³³, la proporción de vacunados en los que se detectaba estimulación linfocitaria pasaba a ser del 82% (9 de 11). Por su parte, Hilleman et al³⁴ observaron, en revacunados que habían recibido su primera dosis antes de los 12 meses, que no había relación entre la respuesta de inmunidad celular y la respuesta serológica. Se ha comprobado que la administración de vacuna atenuada suprime la inmunidad celular (como hace también la infección natural) durante un período que puede ser de hasta 4 semanas⁷.

A pesar de que el exantema que puede aparecer tras la vacunación hizo pensar en una fase de viremia, no se ha aislado el virus vacunal en sangre, ni en animales de experimentación ni en seres humanos. Tampoco se ha demostrado que exista eliminación vírica por parte de los vacunados³⁵.

Tras la revacunación se detecta un aumento significativo en el título de anticuerpos, sin signos de infección³¹. Los anticuerpos que se generan con la revacunación, que son de la clase IgG, se detectan a los 5 o 6 días y alcanzan

el nivel máximo a los 12 días, como sucede en las respuestas anamnésicas; lo mismo ocurre en los vacunados que se exponen al virus salvaje³⁶. En las personas que han padecido la enfermedad, también puede producirse este fenómeno de recuerdo, aunque es menos frecuente porque el título de anticuerpos tras la enfermedad es habitualmente más elevado que el que se detecta tras la vacunación³⁷. Stokes et al³⁸, informaron que, tras la reexposición al virus salvaje, en la mitad de los pacientes que habían sido infectados previamente y tenían títulos de 1:2 a 1:8 se produjo una respuesta anamnésica, mientras que ésta no ocurrió en ninguna de las personas previamente infectadas cuyos títulos oscilaban entre 1:16 y 1:128.

3.1.1. Factores de la vacuna que influyen en la respuesta inmunitaria

Aunque la mayoría de las vacunas atenuadas son igualmente inmunógenas en niños mayores, en los niños menores de 1 año se observan pequeñas diferencias. Whittle et al³⁹ hallaron que la vacuna que contenía la cepa Edmonston-Zagreb producía una respuesta inmunitaria en el 92% de los niños de 4 a 6 meses, mientras que la vacuna con la cepa Szchwarz sólo conseguía respuesta en el 46 % de los niños. Estudios realizados en otros países (Toga y México) mostraron resultados similares⁴⁰.

La dosis de vacuna influye asimismo en que la respuesta inmunitaria sea la deseada en los niños más pequeños. Por ello se introdujeron las denominadas vacunas de alta titulación. Aumentar la dosis de la vacuna Edmonston-Zagreb de 10.000 a 40.000 U en los niños de 4 a 6 meses supuso que la seroconversión pasara del 73 al 100% en un estudio realizado en Gambia³⁹. En el estudio efectuado en México con niños de 6 meses, al aumentar 100 veces la dosis de las vacunas Szchwarz y Edmonston-Zagreb se consiguió aumentar la tasa de seroconversión del 66 al 91% y del 92 al 98%, respectivamente⁴⁰.

3.1.2. Factores del huésped que influyen en la respuesta inmunitaria

La existencia en los niños de anticuerpos antisarampión de origen materno, es decir, que les han llegado por vía transplacentaria, es uno de los principales motivos para que no se produzca una respuesta inmunitaria adecuada tras la vacunación⁴¹. Las formas más graves de sarampión se dan en los niños más pequeños, mientras que los anticuerpos maternos raramente persisten más allá de los 7 meses de vida; por ello, 9 meses podría parecer una buena edad para la vacunación y, de hecho, cuando se autorizó la vacuna en Estados Unidos en 1963, ésa fue la edad recomendada para administrar la vacuna⁴².

Posteriormente se supo que los anticuerpos maternos persistían en muchos casos hasta los 11 meses de edad, lo cual explicaba que los fallos vacunales primarios (en los que no se produce seroconversión) fueran frecuentes. En 1965 se recomendó que la vacunación se realizara a los 12 meses, con lo que la tasa de seroconversión pasó del 86% al 97%⁴³, y que se revacunara a los que habían sido vacunados antes de esa edad. Algunos trabajos mostraron que los títulos de anticuerpos en los revacunados eran más bajos que los de los vacunados a los 12 meses⁴⁴. Posteriormente, Steler et al⁴⁵ demostraron que en muchos de estos niños, aunque los anticuerpos fueran bajos o indetectables, con una prueba de neutralización del efecto citopático podía ponerse de manifiesto que había respuesta inmunitaria. Este dato tiene especial importancia, porque en él se sustenta la vacunación de niños más pequeños en situación de riesgo. Estudios realizados por varios autores han puesto de manifiesto los beneficios de diversas pautas de vacunación durante el primer año de vida^{46,47}. En 1976 se estableció la edad de vacunación a los 15 meses ante los datos que evidenciaban que los niños vacunados a partir de dicha edad se infectaban menos que los vacunados antes de esa edad⁴⁸. El riesgo de contraer sarampión de los vacunados a los 12 meses es 1,5 a 5 veces mayor que el de los vacunados después de esa edad⁴³. En los últimos años ha vuelto a ser materia de discusión si hay que vacunar a los 15 meses o hay que adelantar la edad de vacunación, ya que los títulos de anticuerpos en sangre del cordón umbilical son más bajos ahora que antes y ello podría explicarse porque ahora las madres vacunadas tienen menos anticuerpos antisarampión que las que habían padecido la infección natural. Consecuentemente, transmiten títulos más bajos al niño y éstos también desaparecen antes⁴⁹. Por estos motivos, en la actualidad en Estados Unidos se recomienda la vacunación entre los 12 y los 15 meses de edad. Los resultados del estudio de Ratman et al⁵⁰ realizado en Canadá con 580 muestras de suero de niños de 1 año de edad son muy ilustrativos (Tabla 5.3).

Se ha comprobado que la existencia de otras infecciones en el huésped puede alterar la respuesta a la vacunación. Un estudio realizado por Krober et al⁵¹ puso de manifiesto que sólo el 80% de los vacunados seroconvertían en un grupo de niños con rinorrea frente a un 98% en niños sanos. En los niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en los que el riesgo de que el sarampión revista gravedad es elevado, por lo que se recomienda la vacuna, se ha observado que la respuesta serológica es muy inferior a la que se produce en niños no infectados. Diversos estudios en África pusieron de manifiesto que las tasas de seroconversión tras la vacunación a los 9 meses de niños infectados por el VIH eran del 77% en niños asintomáticos y del 36 % en niños sintomáticos, mientras que en los no infectados eran del 89%^{52,53}.

Tabla 5.3— Efecto de la edad materna sobre los niveles de anticuerpos maternos antisarampión prevacunales en niños de 1 año de edad

Niveles de anticuerpos maternos antisarampión						
Edad materna	Ausentes		Presentes		Total	
	Nº	Prevalencia por 100	Nº	Prevalencia por 100	Nº	Prevalencia por 100
<19 años	49	98,0	1	2,0	50	8,6
20-24 años	107	94,7	6	5,3	113	19,5
25-29 años	187	92,6	15	7,4	202	34,8
≥30 años	186	86,5	29	13,5	215	37,1
Total	529	51		580		

Fuente: Ratman S, et al⁵⁰

3.2. Fallos vacunales

Hay dos tipos de fallos en la vacuna del sarampión: primarios y secundarios. Los fallos primarios ocurren cuando tras la vacunación no se produce seroconversión, y los secundarios, cuando aparece la enfermedad en una persona que previamente ha presentado seroconversión tras la vacuna y ha perdido inmunidad con el paso del tiempo⁵⁴.

El fallo vacunal primario se ha relacionado con diversos factores: vacunación en edades muy tempranas (cuando los anticuerpos transplacentarios están todavía presentes), administración previa de inmunoglobulinas, fallos en la cadena del frío u otros problemas técnicos, y existencia de inmunodeficiencias, malnutrición u otras enfermedades concurrentes, aunque es posible que factores no bien conocidos tengan un papel importante^{54,55}. De hecho, entre el 2 y el 5% de los niños vacunados en la edad apropiada y en condiciones óptimas no presentan seroconversión a la primera dosis de vacuna del sarampión^{54,55}.

Los factores responsables de los fallos vacunales secundarios no se han identificado de manera definitiva, si bien se han señalado como posibles explicaciones la administración concurrente de inmunoglobulinas con la vacuna, la administración de la vacuna en edades demasiado precoces, junto a una probabilidad disminuida de que se produzca el efecto recuerdo en los vacunados como consecuencia de la menor circulación del virus salvaje⁵⁶. Está bien establecido que la pérdida de inmunidad en los niños que han respondido correctamente a la primera dosis de vacuna es muy frecuente⁵⁷. En un me-

taanálisis realizado a partir de estudios publicados sobre fallos vacunales secundarios, se ha demostrado que en la mayoría de los brotes de sarampión los fallos vacunales han sido primarios⁵⁸. Por lo tanto, el papel de los fallos secundarios en la epidemiología del sarampión sería irrelevante.

Numerosos estudios han demostrado que la administración de una segunda dosis de vacuna del sarampión corrige los fallos vacunales primarios en la mayoría de los niños que no respondieron a la primera dosis, siempre que se mantenga un intervalo mínimo de 1 mes entre las dos dosis^{59,60}.

En la Tabla 5.4, que muestra los resultados de un estudio realizado en Estados Unidos, se observa que la mayoría de los seronegativos a la primera dosis que reciben una segunda dosis presentan una seroconversión⁶¹. Como la prevalencia de los seronegativos a la primera dosis es relativamente baja (del 2 al 5% según los estudios), la prevalencia de seropositivos después de la segunda dosis se aproxima al 100%. Éste sería el principal fundamento científico de la necesidad de administrar dos dosis de vacuna antisarampión para eliminar esta enfermedad. Otra ventaja de la estrategia de las dos dosis vacunales es la primovacunación de los niños que no han recibido la primera dosis^{62,63}.

Tabla 5.4.— Impacto de la segunda dosis de vacuna triple vírica en la inmunidad antisarampionosa

Población objeto	Prevalencia de seropositivos tras la primera dosis	Tasa de seroconversión de seronegativos a la primera dosis tras la segunda	Prevalencia de seropositivos tras la segunda dosis
Niños de 4-6 años (n = 679) ^a	94,6%	97,3%	99,9%

^a Pertenecientes a una organización de mantenimiento de la salud de Oregón (EE.UU.). Recibieron la primera dosis entre los 15 meses y los 12 años

Fuente: Watson JC, et al⁶¹

4. Vacunas combinadas

En la actualidad existen comercializadas diversas vacunas que combinan las vacunas atenuadas frente al sarampión, la rubéola y la parotiditis y una que combina las vacunas atenuadas frente al sarampión y la rubéola. La seguridad y la inmunogenicidad de estas vacunas combinadas son similares a las de las vacunas simples⁶⁴.

Recientemente se ha comercializado en Estados Unidos la vacuna cuádruple vírica (sarampión, rubéola, parotiditis y varicela). Los primeros estudios efectuados en los años noventa demuestran que la inmunogenicidad (tasas de

seroconversión y títulos geométricos medios) del componente varicela cuando se administraba en la vacuna cuádruple era menos que cuando se administraba como vacuna de la varicela sola^{65,66}.

Estudios recientes han demostrado que este problema se ha solucionado con una nueva formulación de la vacuna cuádruple de este laboratorio (PRO-QUAR™), la cual ya ha sido comercializada en Estados Unidos⁶⁷.

5. Resultados de la vacunación con vacunas atenuadas

La comercialización de los diferentes tipos de vacunas antisarampión en los años 70 se realizó en base a la inmunogenicidad de otras vacunas (correlato inmunitario). Posteriormente se realizaron algunos ensayos clínicos controlados para comparar la eficacia protectora de diferentes vacunas o de diferentes estrategias vacunales (1 o 2 dosis). En cambio, la efectividad protectora de estas vacunas aplicadas a la población en condiciones rutinarias ha sido ampliamente evaluada en diferentes partes del mundo, y con diferentes diseños de estudios epidemiológicos observacionales (cohortes, casos y controles, tasas de ataque secundario en el ámbito familiar, método de screening, etc.).

5.1. Eficacia protectora

Hay pocos estudios que permitan conocer la eficacia protectora de la vacuna del sarampión. En el Reino Unido se realizó en 1964 un ensayo clínico mediante el cual 36.530 niños de edades comprendidas entre 10 y 24 meses y sin antecedentes de sarampión se distribuyeron en tres grupos: el primer grupo (9.577 niños) recibió la vacuna Szchwarz; el segundo grupo (10.625 niños) recibió la misma vacuna y 4 semanas más tarde una dosis de vacuna inactivada, y el tercer grupo (16.238 niños) no se vacunó⁶⁸. Tras un amplio período de seguimiento, la eficacia vacunal en los que recibieron la vacuna atenuada sola fue del 92 % (86-95%), y en los que recibieron la vacuna atenuada y la inactivada del 86 % (78-92%)⁶⁹.

En un área rural de Senegal, Garenne et al⁷⁰ también investigaron la eficacia de las vacunas del sarampión mediante un ensayo clínico. Los niños nacidos entre febrero de 1987 y enero de 1989 se distribuyeron aleatoriamente en tres grupos: el primer grupo recibió la vacuna Edmonston-Zabreg de elevada titulación a los 5 meses de edad; el segundo, la vacuna Szchwarz de elevada titulación a los 5 meses, y el tercero, la vacuna Szchwarz de titulación estándar a los 10 meses de edad. Los niños de las mismas cohortes que no se vacunaron se utilizaron como controles. La eficacia se estimó comparando la tasa de incidencia de sarampión entre los vacunados con respecto a las tasas

de sarampión entre los no vacunados que no habían padecido antes la enfermedad. Se vacunaron en total 1.566 niños, entre los cuales apareció sólo 1 caso de sarampión, siendo la eficacia de la vacuna estándar a los 10 meses del 98% (88,9-99,9%), mientras que para las vacunas de elevada titulación a los 5 meses la eficacia fue menor: 89,9% (75,7-96,6%) para la Edsmonston-Zagreb y 83,6% (59,6-94,4%) para la Szchwarz. Los mismos autores que llevaron a cabo este ensayo clínico comprobaron posteriormente que entre los que habían recibido vacuna con títulos altos se produjo un aumento de la mortalidad⁷¹. Estos datos, que coincidían con los observados por otros autores⁷², llevaron a la OMS a convocar un panel de expertos⁷³ que consideró que los datos disponibles eran insuficientes para establecer informes y conclusiones, y recomendó que se recogieran nuevas informaciones en aquellos países donde se habían utilizado este tipo de vacunas con títulos altos. Un año más tarde se volvieron a reunir los expertos de la OMS y, después de constatar que el exceso de mortalidad se producía exclusivamente en los estratos socioeconómicos más bajos, se recomendó interrumpir el uso de estas vacunas⁷⁴.

En Estados Unidos se han efectuado numerosos estudios epidemiológicos observacionales para la evaluación de la efectividad protectora de la vacuna del sarampión (estudios de cohortes y estudios de casos secundarios en contactos familiares). Estos estudios se han realizado en el marco de investigaciones epidemiológicas de brotes epidémicos y evalúan la efectividad, ya que se trata de estudios no experimentales y la vacuna se ha administrado en las condiciones reales de la práctica clínica y no en condiciones ideales. La eficacia protectora estimada en estos estudios ha sido elevada, entre el 93 y el 98%⁷⁵.

Davis et al⁷⁶, tras la aparición de un brote de sarampión en Montana, Estados Unidos, realizaron en 1987 un estudio de cohortes históricas para el que seleccionaron a 1.731 estudiantes, de los cuales 1.478 (85,4%) aportaron información sobre el estado inmunitario en relación con el sarampión. La efectividad de la vacunación en los estudiantes correctamente vacunados (a los 12 meses o más tarde) fue del 96,8%.

En un estudio de cohortes históricas realizado en Rumanía⁷⁷ para valorar la efectividad de la vacunación se obtuvo una efectividad del 89% para una dosis y del 96% para dos dosis.

5.2. Impacto

Una experiencia interesante que ilustra sobre el impacto de la vacuna es la de Finlandia. En este país se introdujo la vacunación en 1970, aunque fue en 1982 cuando se inició un programa global de vacunación. Tras contactar con

el personal de enfermería de los 1.036 centros de vacunación del país, se puso en marcha la vacunación sistemática con dos dosis: la primera a los niños de 14-18 meses y la segunda a los niños de 6 años. Asimismo, se vacunó con una dosis a los niños de 11 a 13 años, a los niños mayores que no habían sido vacunados anteriormente, a los adultos jóvenes, a los militares, y a los estudiantes de las escuelas de enfermería. En un período de 12 años se vacunaron 1,5 millones de personas (30% de la población total). En los primeros 4 años de la campaña (1982-1986) se vacunó el 86% de la población diána infantil (563.000 niños); posteriormente se proporcionaron listas de los niños no vacunados a la enfermeras de salud pública, y éstas contactaron personalmente con las familias, lográndose de esta forma vacunar a 62.000 niños más, lo cual supuso una cobertura del 97%^{78,79}.

En 1985 la incidencia de sarampión experimentó una reducción del 87% con respecto al período 1977-1981 previo a la campaña. En 1993 el número de casos de sarampión fue sólo de 13. En los últimos años se han producido pequeños brotes de sarampión que afectaron a los grupos de edad no vacunados y cuyo caso índice a menudo era una persona que había visitado otro país⁷⁸.

En Suecia se inició también en 1982 un programa de vacunación con dos dosis cuya cobertura fue elevada (en 1989, el 95% de los niños de más de 12 años habían recibido 2 dosis) y los efectos sobre la incidencia fueron espectaculares: se pasó de una tasa de incidencia de 228 por 100.000 en 1982 a una tasa de 1,2 por 100.000 en 1988. Los resultados de los estudios serológicos realizados en este país sugirieron que la disminución de anticuerpos antisarampión tras la vacunación podía tener cierto interés para explicar los aumentos posteriores de la incidencia de la enfermedad⁸⁰, hecho que no ha podido demostrarse.

También en Israel, donde se introdujo la vacunación universal en 1967, se ha registrado una reducción extraordinaria en la tasa de incidencia, que pasó de 470 por 100.000 en la era prevacunal a niveles 10 veces inferiores en la era posvacunal⁸¹, aunque, también se observaron brotes epidémicos importantes en la época posvacunal; en un brote de 1.036 casos que ocurrió en 1991 los grupos de edad más afectados fueron los niños de 12 a 24 meses, seguidos en primer lugar por los menores de 1 año, y en segundo lugar por el grupo de 2 a 4 años.

En Cataluña, el impacto de la vacunación después de la introducción de una segunda dosis de vacuna a los 11 años primero y a los 4 años después y la puesta en marcha del programa de eliminación del sarampión a principios de los años 90 del pasado siglo fue también espectacular⁸². A finales de esta década, el sarampión autóctono había sido eliminado de Cataluña. La creciente inmigración de países del Este de Europa y del Norte de África ha reintroducido el sarampión de forma importante en nuestro medio.

5.3. Seguridad

Los efectos adversos de la vacuna antisarampión suelen ser reacciones sistémicas, como fiebre elevada (superior a 39°C) y erupción, que aparecen de 5 a 12 días después de la vacunación y duran 1 o 2 días. Estas manifestaciones se producen sólo entre el 2 y el 30% de los vacunados^{83,84}. Las reacciones locales (enrojecimiento, tumefacción en el lugar de la infección) son menos frecuentes que las anteriores⁸⁵.

Entre los problemas graves que en algún momento se han relacionado con la vacuna del sarampión merecen destacarse la encefalitis, la panencefalitis esclerosante subaguda (PEES), la neuritis óptica, la mielitis transversa, el síndrome de Guillain-Barré, la sordera, las convulsiones, la diabetes mellitus y el autismo.

La encefalitis es una complicación vacunal extremadamente rara, estimándose que en los 30 días que siguen a la inmunización se produce 1 caso de encefalitis por millón de dosis distribuidas, frecuencia que es semejante a la de la encefalitis de causa no identificada en la población de esa misma edad y en un período equivalente^{86,87}.

En el Reino Unido, tras la realización de un estudio de casos y controles, se estableció que el riesgo de encefalitis o encefalopatía atribuible a la vacuna antisarampión era de 1/87.000 vacunaciones (límites de confianza: 1/25.000 a 1/83.000)⁸⁵.

La PEES, encefalitis poco frecuente que se acompaña de desmielinización y cuyo curso clínico suele ser de deterioro lento pero progresivo con períodos variables de remisión, se ha relacionado con una infección previa por el virus del sarampión, pero no con el uso de la vacuna.

De hecho, el descenso en picado del sarampión en Estados Unidos en el período 1964-1968 se siguió de un descenso paralelo de la PEES (Figura 5.1). Así, mientras que en el período 1967-1971 se habían registrado 48,6 nuevos casos de PEES por año, en el período 1982-1986 el número de casos anual fue sólo de 4,2⁸⁸.

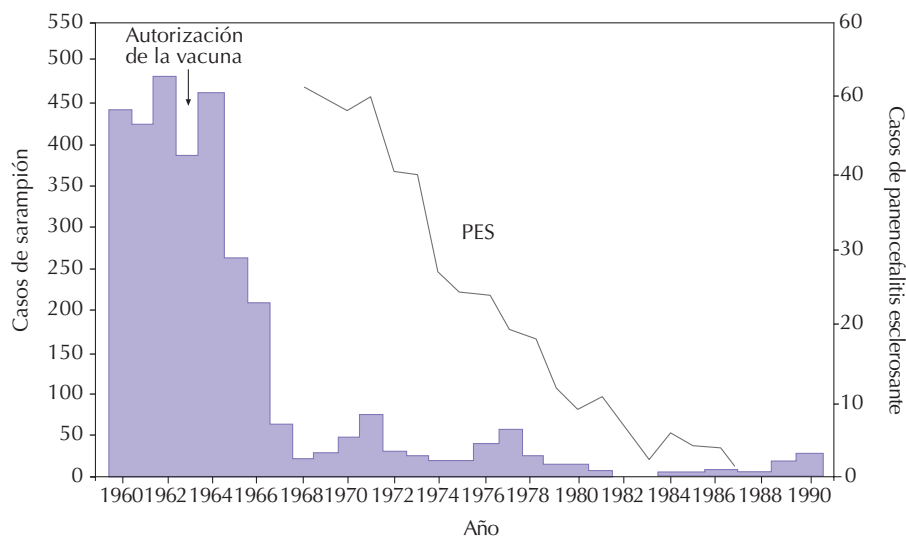
Al parecer, por lo menos algunos de los niños vacunados que desarrollaron PEES habían padecido una infección por el virus salvaje que explicaría la enfermedad⁸⁹. Los datos disponibles hasta la actualidad no han demostrado que exista relación entre dicha enfermedad y la vacuna antisarampión⁹⁰.

Para otros problemas que también se han considerado como posiblemente asociados a la vacunación antisarampión (neuritis óptica, mielitis transversa, síndrome de Guillain-Barré, sordera, convulsiones residuales o diabetes mellitus insulino dependiente, entre otros) no se ha podido establecer la existencia de una relación causal⁹⁰.

La revacunación no aumenta el riesgo de reacciones adversas⁹¹; la mayoría de los revacunados son ya inmunes y las reacciones adversas son mucho menos frecuentes⁹².

Figura 5.1

Casos de sarampión y de panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) en Estados Unidos (1960-1990)



Fuente: Dyken, et al⁸⁸

En un amplio estudio de seguimiento realizado en Finlandia, donde entre 1982 y 1993 habían recibido la vacuna triple vírica 1,5 millones de personas, no se tuvo constancia de ninguna muerte ni tampoco de secuelas permanentes⁷⁸. Hubo más comunicaciones de complicaciones raras en las fases iniciales del estudio que en las últimas, a pesar de que el sistema de vigilancia no había cambiado.

Las convulsiones febriles atribuibles a la vacuna tuvieron una incidencia de 7 por 100.000 vacunados, y el exantema de 0,6 por 100.000. Sólo hubo 2 casos de probable anafilaxia, que se recuperaron perfectamente. A una niña que había recibido la vacuna monovalente y fue revacunada con triple vírica a los 7 años, se le diagnosticó una leucemia 23 días más tarde; desarrolló una encefalopatía grave, aunque se recuperó sin problemas⁹³. En 23 niños apareció una púrpura trombocitopénica aguda tras la vacunación, lo cual supuso una incidencia de 3,3 por 100.000 vacunados. Las petequias o las equimosis aparecieron 3 semanas después de la vacunación, y en el 33% de estos casos se hallaron anticuerpos antiplaquetarios que sugieren un mecanismo autoinmune. Todos los casos se recuperaron con la administración de inmunoglobulinas por vía intravenosa⁹⁴.

La vacuna fue bien tolerada incluso entre niños con antecedentes de alergia grave: sólo 7 de 135 niños que presentaban esta circunstancia dejaron de ser vacunados por presentar resultado positivo a una prueba cutánea⁹⁵. Con respecto a la supuesta asociación entre la vacunación con la vacuna triple vírica y el autismo, en la actualidad se ha demostrado que tal asociación no existe⁹⁶⁻⁹⁹.

5.4. Eficiencia

En los diferentes análisis coste-beneficio publicados durante los últimos 30 años se pone de manifiesto que la vacunación antisarampión, bien en aplicación simple, bien en forma combinada con la rubéola y la parotiditis, es muy eficiente¹⁰⁰⁻¹⁰⁹. En la Tabla 5.5, que resume los resultados de los 6 estudios más significativos, se observa que la razón coste/beneficio se sitúa entre 4,3 y 14,5.

El estudio de mayor interés es el de White et al¹⁰⁹, efectuado en Estados Unidos en 1984. Este estudio demostró que la vacuna triple vírica es mucho más eficiente que la vacuna antisarampión simple. De hecho, la vacuna triple vírica es una de las intervenciones más eficientes de la salud pública en la actualidad: si se incluyen los costes directos y los costes indirectos se ahorran 14,4 dólares por cada dólar gastado en la intervención.

Algunos autores señalan que los programas de vacunación antisarampión resultarían mucho más eficientes si se enmarcan en un programa de eliminación o erradicación¹¹⁰.

Tabla 5.5.— Razón beneficio/coste^a de los programas de vacunación antisarampión

Vacuna	Dosis y edad de vacunación	Razón beneficio/coste	Autor	Año de publicación	País
Sarampión	1 dosis a los 12 meses	10,0	Albritton	1978	EEUU
Sarampión y parotiditis	1 dosis a los 12 meses	4,5	Wiederman y Ambrosch	1979	Austria
Sarampión	1 dosis a los 15 meses	11,9	White et al	1985	EEUU
Sarampión, rubéola y parotiditis	1 dosis a los 15 meses	14,4	White et al	1985	EEUU
Sarampión y otra a los 16 años	1 dosis a los 15 meses	4,5	Ginsberg y Tulchinsky	1990	Israel
Sarampión, rubéola y parotiditis	2 dosis antes de los 5 años	4,3	Pelletier et al	1998	Canadá

^aIncluye costes directos e indirectos

6. Bibliografía

1. Enders JF, Peebles TC. Propagation in tissue cultures of cytopathogenic agents from patients with measles. *Prac Soc Exp Biol Med*. 1954; 86: 277-86.
2. Griffin DE, Ward BJ, Esolen LM. Pathogenesis of measles virus infection: An hypothesis for altered immune responses. *J Infect Dis*. 1994; 170 suppl.1: 24-31.
3. Hirsch RL, Griffin DE, Johnson RT, Cooper SJ, Lindo de Soriano I, et al. Cellular immune responses during complicated and uncomplicated measles virus infections of man. *Clin Immunol Immunopathol*. 1984; 31: 1-12.
4. Davidkin I, Valle M. Vaccine-induced measles virus antibodies after two doses of combined measles, mumps and rubella vaccine: a 12 year follow-up in two cohorts. *Vaccine*. 1998; 16: 2052-7.
5. Ward BJ, Griffin DE. Changes in cytokine production after measles virus vaccination: predominant production of IL-4 suggests induction of a Th2 response. *Clin Immunol Immunopathol*. 1993; 67: 171-7.
6. Hirsch RL, Mokhtarian F, Griffin DE, Brooks BR, Hess J, Johnson RT. Measles virus vaccination of measles seropositive individuals suppresses lymphocyte proliferation and chemotactic factor production. *Clin Immunol Immunopathol*. 1981; 21: 341-50.
7. Fireman P, Friday G, Kumate J. Effect of measles virus vaccine on immunologic responsiveness. *Pediatrics*. 1969; 43: 264-72.
8. Annunziato D, Kaplan MH, Hall WW, Ichinose H, Lin JH, Balsam D, et al. Atypical measles syndrome: Pathologic and serologic findings. *Pediatrics*. 1982; 70: 203-9.
9. Norrby E, Enderds-Ruckle G, Ter Meulen V. Differences in the appearance of antibodies to structural components of measles virus after immunization with inactivated and live virus. *J Infect Dis*. 1975; 132: 262-9.
10. Fulginiti VA, Arthur JH. Altered reactivity to measles virus. *J Pediatr*. 1969; 75: 609-16.
11. Krugman S, Stone S, Hu R, Friedman H. Measles immunization incorporated in the routine schedule for infants: Efficacy of a combined inactivated-live vaccination regimen. *Pediatrics*. 1964; 34: 795-7.
12. Fulginiti VA, Eller YY, Downie AW, Kempe CH. Altered reactivity to measles virus: atypical measles in children previously immunized with inactivated measles virus vaccines. *JAMA*. 1967; 202: 1075-80.
13. Gellin BG, Katz SL. Measles: State of the art and future directions. *J Infect Dis*. 1994; 170 suppl. 1: 3-14.
14. Centers for Disease Control. Recommendations of the Public Health Service Advisory Committee on Immunization Practice. Measles vaccines. *Morb Mortal Wkly Rep*. 1967; 16: 269-71.

15. Enders JF, Katz SL, Milanovic MV, Holloway A. Studies on an attenuated measles virus vaccine. Development and preparation of the vaccine: Technics for assay of effects of vaccination. *N Engl J Med.* 1960; 263: 153-9.
16. Katz SL. Immunization with live virus vaccine. Five years' experience. *Arch Virusforsch.* 1965; 16: 222-30.
17. McCrumb FR, Kress S, Saunders E, Snyder MJ, Schluederberg AE. Studies with live attenuated measles-virus vaccine. I. Clinical and immunologic responses in institutionalized children. *Am J Dis Child.* 1961; 101: 689-700.
18. Kress S, Schluederberg AE, Hornick RB, Morse LJ, Cole JL, Slater EA, et al. Studies with live attenuated measles-virus vaccine. II. Clinical and immunologic response of children in an open community. *Am J Dis Child.* 1961; 101: 701-7.
19. Stokes J, Hilleman MR, Weibelre RE, Bynak EB, Halenda R, Goldner H. Efficacy of live attenuated measles-virus vaccine given with human immune globulin. *N Engl J Med.* 1961; 265: 507-13.
20. Weibel R, Halenda R, Stokes J Jr, Hilleman MR, Buynak EB. Administration of Enders live measles virus vaccine with immunoglobulin. *JAMA.* 1962; 180: 1086-94.
21. Krugman S, Giles JP, Jacobs AM, Friedman H. Studies with a further attenuated live measles-virus vaccine. *Pediatrics.* 1963; 31: 919-28.
22. Warren RJ, Nader PR, Levine RH. Measles immune globulin. Proposed standard dose give with live attenuated measles virus vaccine. *JAMA.* 1968; 203: 186-8.
23. Centers for Disease Control. Recommendations of the Public Health Service Advisory Committee on Immunization Practice. Measles Prevention. *Morb Mortal Wkly Rep.* 1965; 14: 64-7.
24. Clemens CJ, Milstein JB, Grabowsky M, Gibson J. Research into alternative measles vaccine in the 1990's. Expanded Programme on Immunization. Geneva: WHO; 1988.
25. Hirayama M. Measles vaccine used in Japan. *Rev Infect Dis.* 1983; 5: 495-503.
26. Peradze TV, Smorodintev AA. Epidemiology and specific prophylaxis of measles. *Rev Infect Dis.* 1983; 5: 487-90.
27. Ilic D, Juzasic M, Hrabara BE, Cimbur-Schreiber T. Attenuation and characterization of Edmonston-Zagreb measles virus. *Ann Immunol Hung.* 1972; 16: 175-81.
28. Jianzhi X, Zhihui C. Measles vaccine in the people's Republic of China. *Rev Infect Dis.* 1983; 5: 506-10.
29. Bellanti JA, Sanga RL, Klutinis B, Brandt B, Artstein MS. Antibody responses in serum and nasal secretions of children immunized with inactiva-

- ted and attenuated measles-virus vaccines. *N Engl J Med.* 1969; 280: 628-33.
30. Pedersen IR, Mordhorst CA, Ewald T, Von Magnus H. Longterm antibody response after measles vaccination in an isolated Arctic society in Greenland. *Vaccine.* 1986; 4: 173-8.
 31. Krugman S, Vives JP, Friedman H, Stone S. Studies on immunity to measles. *J Pediatr.* 1965; 66: 471-88.
 32. Linnemann CC, Dinems, Bloom JE, Schiff GM. Measles antibody in previously vaccinated children: the need for revaccination. *Am J Dis Child.* 1972; 124: 53-7.
 33. Gallagher MR, Welliver R, Yamanaka T, Eisenberg B, Sun M, Ogra PL. Cell-mediated immune responsiveness to measles. Its occurrence as a result of naturally acquired or vaccineinduced infection and in infants of immune mothers. *Am J Dis Child.* 1981; 135: 48-51.
 34. Hilleman MR, Buynak EB, Weibel RE, Stokes SJ Jr, Whitman JE Jr, Leagus MB. Development and evaluation of the Moraten measles virus vaccine. *JAMA.* 1968; 206: 587-90.
 35. Hornick RB, Schlvederberg DE, McCrumb FR Jr. Vaccination with live attenuated measles virus. *Am J Dis Child.* 1962; 103: 344-7.
 36. Polna I, Aleksandrowicz J, Roszkowska K. Localization of measles antibody and inhibitory activity in fractions of human sera at different stages of the disease and sera of animals inununized with measles virus. *Acta Microbiol Pol A.* 1973; 5: 131-8.
 37. Christenson B, Böttiger RM. Measles antibody: comparison of long-term vaccination titres, early vaccination and naturally acquired immunity to and booster effects on the measles virus. *Vaccine.* 1994; 12: 129-33.
 38. Stokes J Jr, Reilly CM, Buynak EB, Hilleman MR. Immunologic studies of measles. *Am J Hyg.* 1961; 74: 293-303.
 39. Whittle HC, Mann G, Eccles M, O'Neill K, Jupp L, Hanlon P, et al. Effects of dose and strain of vaccine on succes of measles vaccination in infants aged 4-5 month. *Lancet.* 1988; 1: 963-6.
 40. Markowitz LE, Sepulveda J, Díaz-Ortega JL, Albrecht P, Zell E, Stewart J, et al. Immunization of six month old infants with different doses of Edmonston-Zagreb and Szchwarz measles vaccine. *N Engl J Med.* 1990; 322: 580-7.
 41. Cáceres VM, Strebel PM, Sutter RW. Factors detemining prevalence of maternal antibody to measles virus through infancy: a review. *Clin Infect Dis.* 2000; 31: 110-9.
 42. American Academy of Pediatrics. Report of the Committee on the Control of Infectious Diseases. Evanston, IL: American Academy of Pediatrics; 1964.

43. Krugman S. Present status of measles and rubella immunization in the United States: a medical progress report. *J Pediatr.* 1971; 78: 1-16.
44. Murphy MD, Brunell PA, Lievens AW, Schehab ZM. Effect of early immunization on antibody response to reimmunization with measles vaccine as demonstrated by enzymelinked immunosorbent assay (ELISA). *Pediatrics.* 1984; 74: 90-3.
45. Stetler HC, Orenstein WA, Bernier RH, Hermann KL, Sirotkin B, Hopfensperger D, et al. Impact of revaccinating children who initially received measles vaccine before 10 months of age. *Pediatrics.* 1986; 77: 471-6.
46. Ceyhan M, Kanra G, Erdem G, Kanra B. Immunogenicity and efficacy of one dose measles-mumps-rubella (MMR) vaccine at twelve months of age compared to monovalent measles vaccine at nine months followed by MMR revaccination at fifteen months of age. *Vaccine.* 2001; 19: 4473-8.
47. Hutchins SS, Dezayas A, Le Blond K, Heath J, Bellini W, Audet S, et al. Evaluation of an early two-dose measles vaccination schedule. *Am J Epidemiol.* 2001; 154: 1064-71.
48. Centers for Disease Control Recommendations of the Public Health Service Advisory Committee on Immunization Practice. Measles vaccine. *Morb Mortal Wkly Rep.* 1976; 25: 359-60.
49. Markowitz LE, Albrecht P, Demonteverde R. Declining measles antibody titers in mothers and infants, United States. Anaheim, California: 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1992.
50. Ratman S, West R, Gadag V, Burris J. Measles immunization strategy: Measles antibody response following MMRII vaccination of children at one year of age. *Can J Public Health.* 1996; 87: 97-100.
51. Krober MS, Stracener CE, Bass JW. Decrease measles antibody response alter measles-mumps-rubella vaccine in infants with colds. *JAMA.* 1991; 265: 2095-6.
52. Lepage P, Dabis F, Msellati P, Hitimana DG, Stevens AM, Mukamabano B, et al. Safety and immunogenicity of high dose Edmonston-Zagreb measles vaccine in children with HIV-1 infection. *Am J Dis Child.* 1992; 146: 550-5.
53. Cutts FT, Mandala K, St Louis M, Brown C, Mayala B, Zell ER, et al. Immunogenicity of high titer Edmonston-Zagreb measles vaccine in human immunodeficiency virus-infected children in Kinshasa, Zaire. *J Infect Dis.* 1993; 167: 1418-21.
54. Cutts FT, Markowitz LE. Successes and failures in measles control. *J Infect Dis.* 1994; 170 suppl. 1: 3-14.

55. Poland GA, Jacobson RM. The genetic basis for variation in antibody response to vaccines. *Curr Opin Pediatr*. 1998; 10: 208-15.
56. Mathias RG, Meeklson WG, Arcand TA, Schechter MT. The role of secondary vaccina failures in measles outbreaks. *Am J Public Health*. 1989; 79: 474-8.
57. Edmonson MB, Addiss DG, McPherson JT, Berg JL, Circo SR, Davis JP. Mild measles and secondary vaccine failure during a sustained outbreak in a highly vaccinate population. *JAMA*. 1999; 263: 2467-71.
58. Anders JF, Jacobson RM, Poland GA, Jacobsen SJ, Wollan PC. Secondary failure rates of measles vaccines: a metaanalysis of published studies. *Pediatr Infect Dis J*. 1995; 15: 62-66.
59. Erdman DD, Heath JL, Watson JC, Markowitz LE, Bellini WJ. Immunoglobulin M antibody response to measles virus following primary and secondary vaccination and natural virus infection. *J Med Virol*. 1993; 4: 44-8.
60. Poland GA, Jacobson RM, Rhampy AM, Wollan, PC, Lipsky JJ, Jacobsen SJ. Measles reimmunization in children seronegative after initial immunization. *JAMA*. 1997; 277: 1156-8.
61. Watson JC, Pearson JA, Markowitz LE, Baughman AL, Erdman DD, Bellini WJ, et al. An evaluation of measles revaccination among school-entry-aged children. *Pediatrics*. 1996; 97: 613-8.
62. De Melker H, Pebody RG, Edmunds WJ, Levy-Bruhl D, Valle M, Rota MC, et al. The seroepidemiology of measles in Western Europe. *Epidemiol Infect*. 2001; 120: 249-59.
63. American Academy of Pediatrics. Committee of Infectious Diseases. Age of routine administration of the second dose of measles-mumps-rubella vaccine. *Pediatrics*. 1998; 101: 129-33.
64. Strebel PM, Papania MJ, Halsey NA. Measles Vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein AA, editors. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p.389-440.
65. Watson B, Laufer DJ, Kuter B, Staehle B, White CJ. Safety and immunogenicity of a combined live attenuated measles, mumps, rubella, and varicella vaccine in healthy children. *J Infect Dis*. 1996; 179: 731-4.
66. White CJ, Stinson D, Staehle B, Cho I, Matthews H, Ngai A, et al. Measles, mumps, rubella, and varicella combination vaccine: safety and immunogenicity alone and in combination with other vaccines given to children. *Clin Infect Dis*. 1997; 24: 925-31.
67. Shinefield H, Black S, Digilio L, Reisinger K, Blatter M, Gress JO, et al. Evaluation of a quadrivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24: 665-9.
68. Measles vaccine subcommittee of the Committee on Development of Vaccine and Immunisation Procedure. Clinical trial of live measles vac-

- ne preceded by killed vaccine. Fourth report to the Medical Research Council. *Lancet*. 1977; ii:571-5.
69. Ramsay M, Moffatt D, O'Connor M. Measles Vaccine: a 27-year follow-up. *Epidemiol Infect*. 1994; 112: 409-12.
 70. Garenne M, Leroy O, Beav JP, Sene I. Efficacy of measles vaccines after controlling for exposure. *Am J Epidemiol*. 1993; 138: 182-95.
 71. Garenne M, Leroy O, Beav JP, Sene I. Child mortality after high titer measles vaccines: Prospective study in Senegal. *Lancet*. 1991; 338: 903-7.
 72. Halsey NE. Increased mortality after high titer measles vaccines: Too much of a good thing. *Pediatr Infect Dis J*. 1993; 12: 462-5.
 73. Expanded Programme on Immunizations (EPI). Safety and efficacy of high titre measles vaccine at 6 months of age. *Wkly Epidemiol Rec*. 1991; 66: 249-51.
 74. Expanded Programme on Immunization. (EPI). Safety of high-titer measles vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*. 1992; 67: 357-61.
 75. King GE, Markowitz LE, Patriarca PA, Dales LG. Clinical efficacy of measles vaccine during the 1990 measles epidemic. *Pediatr Infect Dis J*. 1991; 10: 883-7.
 76. Davis RM, Whitman ED, Orenstein WA, Preblud SR, Markowitz LE, Hinman AR. A persistent outbreak of measles despite appropriate prevention and control measures. *Am J Epidemiol*. 1987; 126: 438-49.
 77. Hennessey KA, Ion-Nedelcu N, Craciun M-D, Toma F, Wattgney W, Strebel PM. Measles epidemic in Romania, 1996-1998: Assessment of vaccine effectiveness by case-control and cohort studies. *Am J Epidemiol*. 1999; 150: 1250-7.
 78. Peltola H, Davidkin I, Valle M, Paunio M, Hovi T, Heinonen OP, et al. No measles in Finland. *Lancet*. 1997; 350: 1364-5.
 79. Paunio M, Virtanen M, Peltola H, Cantell K, Paunio, P, Valle M, et al. Increase of vaccination coverage by mass media and individual approach: intensified measles, mumps and rubella prevention program in Finland. *Am J Epidemiol*. 1991; 133: 1152-60.
 80. Christenson B, Botiguer M, Heller L. Mass vaccination programme aimed at eradicating measles, mumps and rubella in Sweden: First experience. *Br Med J*. 1983; 287: 389-90.
 81. Slater PE, Roitman M, Costin C. The 1991 measles in Israel. *Public Health Rev*. 1991; 93: 41-51.
 82. Salleras L, Domínguez A. Vacuna antisarampión. En: Salleras L. editor. *Vacunaciones Preventivas. Principios y aplicaciones*. 2ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 217-43.
 83. Lerman SL, Bollinger M, Brunken JM. Clinical and serologic evaluation of measles, mumps and rubella (HPV-77: DE5 and RA 27/3) virus vaccines, singly and in combination. *Pediatrics*. 1981; 68: 18-22.

84. Peltola H, Heinoven O. Frequency of true adverse reactions: Measles-mumps-rubella vaccine. *Lancet*. 1986; 1: 939-42.
85. Fine PEM. Safety of measles vaccines. En: Kurstak E, ed. *Measles and poliomyelitis vaccine, immunization and control*. Wien: Springer, 1993. p. 63-73.
86. Centers for Disease Control. Measles, United States 1988. *Morb Mortal Wkly Rep*. 1989; 38: 601-5.
87. Isomura S. Measles and measles vaccine in Japan. *Acta Paediatr Jpn*. 1988; 30: 154-62.
88. Dyken PR, Cunningham SC, Word LC. Changing character of subacute sclerosing panencephalitis in the United States. *Pediatr Neurol*. 1989; 5: 339-41.
89. Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB Jr, eds. *Adverse events associated with childhood vaccines. Evidence bearing on causality*. Institute of Medicine. Washington: National Academy Press; 1994.
90. Moddling JF, Jabbouk JT, Witte JJ, Halsey NA. Epidemiologic studies of measles, measles vaccine and subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatrics*. 1977; 59: 505-12.
91. Centers for Disease Control. Update: Vaccine side effects, adverse reactions, contraindications and precautions. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep*. 1996; 45 (RR-12): 1-35.
92. Pickering LK, ed. *2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*, 25a ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2000.
93. Valmari P, Lanning M, Tcokko H, Kouvalainen K. Measles virus in the cerebrospinal fluid in postvaccination immunosuppressive measles encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J*. 1987; 6: 59-63.
94. Nieminen V, Peltola H, Syrjälä MT, Mäkipemaa A, Kekomaki R. Acute thrombocytopenic purpura following measles, mumps and rubella vaccination: a report on 23 patients. *Acta Paediatr*. 1993; 82: 267-70.
95. Juntunen-Backmen K, Peltola H, Backmen A, Salo OP. Safe immunization of allergic children against measles, mumps and rubella. *Am J Dis Child*. 1987; 141: 1103-5.
96. De Stefano F, Chen RJ. Autism and measles-mumps-rubella vaccination: controversy laid to rest? *Drugs*. 2001; 15: 831-7.
97. Ashraf H. US expert group rejects link between MMR and autism. *Lancet*. 2001; 357: 1341.
98. Halsey NA, Hyman SL, and the Conference Writing Panel. Measles-mumps-rubella vaccine and autistic spectrum disorder: Report from the New Challenges in Childhood Immunizations Conference convened in Oak Brook, Illinois, June 12-13, 2000. *Pediatrics*. 2001; 107: e84.

99. Elliman DA, Bedford HE, Miller E. MMR vaccine-worriers are not justified. *Arch Dis Child*. 2001; 85: 271-3.
100. Lynn TV, Beller M, Funk EA, Middaugh JP, Ritter D, Rota PA, et al. Incremental effectiveness of 2 doses of measles-containing vaccine compared with 1 dose among high school students during an outbreak. *J Infect Dis*. 2004; 189 suppl 1: S86-90.
101. Ginsberg GM, Tulchinsky T. Costs and benefits of a second measles inoculation of children in Israel, the West Bank and Gaza. *J Epidemiol Community Health*. 1990; 44: 274-80.
102. Koplan JP. Benefits, risks and costs of immunization programmes in Ciba Foundation Symposium 110. London: Pittman; 1985. p. 55-68.
103. Koplan JP. Assessment of new vaccines in immunization programs. *Isr J Med Sci*. 1986; 22: 272-6.
104. Koplan JP. The benefits and costs of immunizations revisited. *Drug Inform J*. 1988; 22: 379-83.
105. Davis RM, Markowitz KE, Preblud SR, Orenstein WA, Hinman AR. A cost-effectiveness analysis of measles outbreak control strategies. *Am J Epidemiol*. 1987; 126: 450-9.
106. Schlian DM, Matchar D, Seyrnann GB. Cost-effectiveness evaluation of measles immunization strategies on a college campus. *Fam Pract Res J*. 1991; 11: 193-207.
107. Subbarao EK, Amin S, Kumar ML. Prevacination serologic screening for measles in health care workers. *J Infect Dis*. 1991; 163: 876-8.
108. Pelletier L, Chung P, Duchos P, Manga D, Scott J. A benefit cost analysis of two-dose measles immunization in Canada. *Vaccine*. 1998; 116: 989-96.
109. White CC, Koplan JP, Orenstein WA. Benefits, risks and costs of immunization for measles, mumps and rubella. *Am J Public Health*. 1985;75:739-44.
110. Zwanziger J, Ztilasgyi PG, Kaul P. Evaluating the benefits of increasing measles immunization rates. *Health Serv Res*. 2001; 36: 885-909 .

CAPÍTULO 6

La eliminación y erradicación del sarampión. Herramientas, obstáculos y desafíos.

Pere Godoy García. *Profesor de Medicina Preventiva y salud Pública.
Universitat de Lleida. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).*

1. La eliminación y erradicación del sarampión.

El primer objetivo de la vacunación contra el sarampión es controlar la incidencia de la enfermedad y sus complicaciones^{1,2}. Aunque la vacuna reduce este riesgo, mientras el virus sigue circulando, los individuos en los que la vacuna no ha sido eficaz y los no vacunados continúan con el riesgo de padecer la enfermedad y sus complicaciones. Por ello, el objetivo final de los programas de vacunación es suprimir la circulación del virus. Cuando esto se consigue en territorios bien delimitados, como los correspondientes a una nación o un estado, se habla de eliminación y cuando se consigue suprimir la circulación a nivel mundial se aplica el término de erradicación. La diferencia entre eliminación y erradicación en términos prácticos es importante, puesto que en territorios con sarampión eliminado se pueden producir importaciones de cepas y se puede reestablecer la circulación del virus, mientras que la erradicación supone también que se elimina esta posibilidad. La viabilidad de la eliminación del sarampión y su eventual erradicación han sido objeto de debate a lo largo de los últimos años^{1,2}.

1.1. Criterios para la erradicación del sarampión

Para considerar una enfermedad erradicable, en 1997, la Conferencia de Dahlen³ sobre erradicación de enfermedades junto con posteriores aportaciones de otros expertos establecieron cuatro criterios⁴:

- a) El ser humano debe de ser el eslabón y el reservorio fundamental para mantener la transmisión de la infección.
- b) Se debe disponer de técnicas válidas y precisas para diagnosticar la enfermedad.

- c) Las medidas de prevención, y especialmente la vacuna, deben ser efectivas.
- d) Se dispone de pruebas de la interrupción de la transmisión de la infección en grandes áreas geográficas por períodos de tiempo prolongados.

1.1.1. El papel de la especie humana

Las personas constituyen el único reservorio del virus, el cual tiene una capacidad limitada de supervivencia en el medio ambiente. Dado que tiene un corto periodo de transmisión y que es una enfermedad muy contagiosa, en una comunidad concreta se precisa una renovación continua de personas susceptibles para que se mantenga la transmisión.

La infección también se ha documentado en otros primates no humanos, los cuales poseen el receptor celular CD46 propio de este virus. Sin embargo las pruebas serológicas positivas de la infección en primates no humanos son poco frecuentes. Además, éstos primates tienen poco contacto con las personas y su población por sí sola se considera insuficiente para mantener la circulación del virus del sarampión.

1.1.2. Pruebas diagnósticas

Está bien documentado que cuando disminuye la incidencia del sarampión el diagnóstico clínico resulta menos fiable⁵. Así, en las etapas finales del proceso de eliminación es determinante aplicar pruebas diagnósticas rápidas y seguras que permitan confirmar cada uno de los casos que se detectan⁵. Mediante la técnica de enzimoimmunoanálisis (ELISA), los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de los Estados Unidos desarrollaron un método de determinación de anticuerpos específicos contra el sarampión de tipo IgM que posee una especificidad y sensibilidad de más del 95%⁶. Posteriormente, se comercializaron sistemas de detección de los anticuerpos basados en esta técnica que poseen la misma validez y son más fáciles de realizar⁵.

En los 7 días siguientes a la aparición del exantema el virus puede ser aislado en diferentes secreciones (orina, faringe o sangre) mediante su siembra en la línea celular B95A. Además, a partir de la secuenciación de los genes que codifican las nucleoproteínas del virus se han delimitado al menos 23 genotipos diferentes que parecen circular en áreas geográficas concretas^{7,8}. Estos genotipos permiten diferenciar los casos autóctonos de los asociados a importaciones de otras áreas geográficas^{7,8} y también resultan de especial interés para investigar casos asociados a una cadena concreta de transmisión. Por tanto, el disponer de las pruebas diagnósticas adecuadas hace que el sarampión también cumpla este criterio para ser considerada una enfermedad erradicable.

1.1.3. Medidas de control efectivas

Mediante el aumento de la cobertura de la vacunación disminuye la circulación del virus y se reduce el riesgo de sarampión, incluso en el grupo de los no vacunados. Cuando la protección inducida por la vacunación alcanza un nivel suficiente la circulación del virus del sarampión puede ser interrumpida. Se ha estimado, a través de diferentes modelos matemáticos, que la inmunidad de grupo que se precisa para conseguir esta interrupción es del 93%-95%⁹.

Se ha determinado que los programas de control del sarampión mediante una dosis de vacunación durante el segundo año de vida (a los 12 o 15 meses de edad) inducen en la población una inmunidad del 95%. Por ello, con una estrategia de una única dosis de vacuna y con un fallo primario de la vacunación del orden del 5% se necesita vacunar al 100% de la población, para obtener una inmunidad de grupo del 95%, lo cual en términos prácticos es difícil de conseguir. También se sabe que el 95% de los fallos primarios se pueden corregir mediante una segunda dosis de vacuna¹⁰. Por estos motivos, en los países desarrollados se acepta que la inmunidad de grupo recomendada se puede conseguir a través de un programa de dos dosis, el cual, además de corregir los fallos primarios, también podría hacer incrementar las coberturas al permitir vacunar a los niños que no se presentaron a la vacunación de la primera dosis^{10,11}.

En los países de baja renta, a causa de la elevada incidencia y mortalidad por sarampión, se recomienda la vacunación a los 9 meses de edad. En este período la vacuna puede ser interferida por los anticuerpos maternos los cuales pueden interferir la seroconversión inducida por la vacuna. Algunos estudios sugieren que a los 9 meses la seroconversión se situaría alrededor del 85% (rango 70-98%), lo cual comporta que un 15% de los niños queden como susceptibles a la enfermedad. Con una cobertura de vacunación del 90% y una seroconversión del 85%, se puede calcular que sólo el 77% de la población quedaría inmunizada. Ello justifica que también en estos países se recomiende administrar una segunda dosis de vacuna que alcance al menos al 90% de la población, con el objetivo de corregir tanto los fallos primarios, como la inmunización de los niños que no se vacunaron con la primera dosis de vacuna¹¹.

1.1.4. Interrupción de la transmisión en grandes zonas geográficas

La interrupción reciente de la transmisión de la enfermedad en amplias zonas geográficas, por periodos de varios meses, también pone de manifiesto que es posible la erradicación global del sarampión.

Las primeras evidencias sobre la posibilidad de eliminar la transmisión del sarampión de áreas concretas se obtuvo en África, y concretamente en Gambia¹², un país de alrededor de un millón de habitantes situado en la costa oeste. En el año 1967, mediante campañas de vacunación con equipos móviles dirigidas a niños entre 6 meses y 6 años se consiguió la interrupción de la transmisión desde el año 1968 hasta el año 1970¹². Sin embargo, debido a la falta de recursos financieros, el programa de vacunación se suprimió y se reestableció la transmisión a partir de la reintroducción del virus desde los países vecinos.

Más tarde, en 1982, Finlandia estableció un programa de dos dosis¹³ de vacuna desde los servicios sanitarios ordinarios, con una cobertura para ambas dosis del 95% y consiguió interrumpir la transmisión del virus. Otros países con programas similares y reforzados en algún caso con actividades de inmunización suplementarias también han conseguido resultados similares. Sería el caso de Estados Unidos, Suecia, Canadá, Reino Unido y España¹⁴.

Mediante campañas de vacunación masivas se ha conseguido la eliminación del sarampión endémico en la mayoría de países de Sudamérica, Centroamérica y el Caribe¹⁵. El 20 de septiembre del año 2002 se presentaron los últimos casos de sarampión endémico en Venezuela¹⁵.

Por tanto también se dispone de pruebas sólidas sobre la posibilidad de la eliminación del sarampión de amplias zonas geográficas con distintos niveles de desarrollo del sistema sanitario y con diferentes tipos de estrategias de vacunación.

1.2. Herramientas para la eliminación del sarampión

El sarampión es una de las enfermedades más transmisibles. Presenta una tasa de reproducción de entre 12 y 18 casos¹⁶ en comparación a otras enfermedades como la poliomielitis, la parotiditis, o la rubéola que presentan tasas de entre 4 y 7¹⁶. Se estima que un caso de sarampión infecta al 90% de sus contactos susceptibles. Para conseguir eliminar el sarampión se necesita que más del 95% de la población esté inmunizada.

1.2.1. Programas de vacunación

En los países con programas de vacunación de una única dosis se alcanzaron periodos de control aparente de la enfermedad que se conocieron como “periodos de luna de miel” (*hooneymoon period*)¹. Sin embargo, después de este control aparente, los brotes de sarampión continuaron apareciendo y actualmente se acepta que para eliminar la enfermedad se precisa otra dosis de la vacuna. Con esta segunda dosis se ofrece otra oportunidad

a los niños que no acudieron a vacunarse en la primera dosis y además se pueden corregir los fallos primarios de vacunación¹³.

Las estrategias para alcanzar altas coberturas de vacunación mediante la aplicación de esta dosis extra de vacuna, se han realizado en los servicios sanitarios ordinarios con la llamada estrategia de los países escandinavos,¹³ o mediante campañas masivas de vacunación en la llamada estrategia de la Organización Panamericana de Salud (OPS)¹⁵.

La llamada estrategia escandinava consiste en la aplicación de dos dosis de la vacuna triple vírica. La primera a los 12-15 meses y la segunda a los 4-6 o 11-12 años. Aunque los resultados no se logran hasta unos años después de la aplicación del programa, es la estrategia adoptada por buena parte de los países desarrollados. Con esta estrategia, Finlandia ha eliminado el sarampión desde 1994¹³, y resultados similares se han observado en Canadá, Suecia y España¹⁴. Con este mismo programa también se ha podido interrumpir, en diferentes momentos, la transmisión del sarampión en Estados Unidos desde 1993. Además, la eliminación en estos países se ha podido documentar a través del estudio de las diferentes cepas de virus del sarampión. Las importaciones de nuevas cepas desde países donde el sarampión es todavía endémico se ha demostrado mediante estudios de genotipificación. Esta estrategia, además de ser lenta, precisa de un sistema sanitario con amplias coberturas y bien organizado. Por ello la mayoría de países de renta baja han adoptado otras estrategias.

La estrategia de la Organización Panamericana de Salud se adaptó a partir del programa de control del sarampión en Cuba y otros países latinoamericanos¹⁵. En el año 1994 la Organización Panamericana de Salud formuló el objetivo de la eliminación del sarampión de la región para el año 2000¹⁵. La estrategia se basó en establecer un programa en tres fases¹⁵:

- a) En una primera fase, eliminar las cadenas de transmisión mediante una vacunación masiva de todos los niños entre 9 meses y 14 años de edad, independientemente de su estado inmunitario anterior (*catch up*). Estas campañas se llevan a cabo en periodos cortos de tiempo, de una semana a un mes, y en un momento de baja circulación del virus.
- b) Conseguir posteriormente coberturas de vacunación altas mediante la vacunación de las sucesivas cohortes de niños a los 12-15 meses (*keep up*).
- c) Posteriores campañas masivas de vacunación cada 3-5 años dirigidas a todas las cohortes de niños que nacieron después de la última campaña de vacunación (*follow up*), también con independencia de su estado de vacunación. La finalidad de estas campañas es evitar que se acumule un número suficiente de susceptibles que posibilite reanudar la transmisión del sarampión¹⁵. En términos prácticos el *catch up* y el *follow up* son se-

gundas oportunidades para la vacunación y gracias a ellas los niños reciben dos o incluso tres dosis. Con esta estrategia se han conseguido buenos resultados en toda la región de la Organización Panamericana de Salud y se ha eliminado el sarampión de la mayoría de países del continente¹⁵.

1.2.2. El papel de la vigilancia epidemiológica

En el contexto de los programas de eliminación, la misión fundamental de la vigilancia es detectar la circulación del virus en la población¹⁵. Para ello se deben establecer sistemas de notificación que faciliten la detección e investigación urgente de todos los casos sospechosos. Posteriormente, cada uno de los casos se confirmaría mediante las pruebas de laboratorio que están recomendadas. Además, se deben de estudiar todos los brotes e implantar de forma urgente medidas de control¹⁷.

Para facilitar su declaración y posterior clasificación de los casos se han desarrollado un conjunto de definiciones¹⁷.

Caso sospechoso: caso que cursa con exantema máculo-papular, fiebre superior a 38,3 °C y alguno de los siguientes síntomas: tos o coriza o conjuntivitis.

Caso confirmado

- Caso confirmado por el laboratorio: caso notificado con anticuerpos específicos de tipo IgM antisarampión o en el que se ha detectado el antígeno mediante técnica de PCR-RT.
- Caso confirmado por asociación epidemiológica: Caso sospechoso en el que no se ha podido obtener muestra para el estudio de laboratorio y que ha estado en contacto con un caso confirmado de sarampión, en el cual el exantema se inició entre 7-18 días antes del caso actual.

Caso compatible o confirmado clínicamente: caso que cumple con la definición de caso sospechoso, en el que no ha sido posible obtener muestras clínicas para su confirmación por el laboratorio y que no está asociado epidemiológicamente a un caso confirmado por el laboratorio. Estos casos representan fracasos del sistema de vigilancia.

Caso descartado como sarampión: caso sospechoso en el que después de una evaluación completa los resultados de las muestras del laboratorio resultan negativos.

Caso importado: caso confirmado cuyo exantema se inició en un periodo igual o inferior a 18 días de su llegada procedente de otro país y que no se ha asociado a ningún caso autóctono.

1.2.2.1. Investigación de un caso

En los territorios con una incidencia reducida de sarampión y con programas de eliminación todos los casos se deberían notificar de forma urgente, en un plazo de tiempo no superior a 24 horas. La aparición de un solo caso debe ser considerado como un brote¹⁷. En el capítulo 8 se trata en detalle sobre las intervenciones que hay que hacer ante un brote de sarampión.

A continuación se representan en forma resumida dichas intervenciones. Tras la notificación de un caso se deben realizar las siguientes actuaciones:

- Cada caso debe ser investigado en un periodo de tiempo no superior a 48 horas desde su detección.
- Se reunirá información estandarizada respecto al cuadro clínico, pruebas de laboratorio, antecedentes de vacunación, fuentes de infección y existencia de más personas expuestas a las mismas fuentes de infección que han ocasionado el caso. Todo ello se deberá registrar en una encuesta epidemiológica.
- El diagnóstico de laboratorio se realizará mediante muestras clínicas (sangre, orina, exudado nasofaríngeo) recogidas dentro de los plazos de tiempo que están recomendados para maximizar la probabilidad de detección de la respuesta de anticuerpos a la infección (entre 4-11 días) o el virus (menos de 8 días desde la aparición del exantema).
- La fuente de infección se investigará entre los contactos que ha tenido el caso confirmado de sarampión entre los 7-18 días precedentes al inicio del exantema. Si la fuente de infección no se detecta también se recomienda estudiar posibles lugares de exposición como guarderías, colegios, centros de trabajo, viajes y reuniones lúdicas o deportivas.
- Se aconseja vigilar a los contactos de los casos confirmados en el período de contagio de la infección (entre 4 días antes y 4 días después del inicio del exantema). La transmisión es más probable que se produzca en lugares cerrados. Se deben recoger los antecedentes de vacunación de los contactos y seguir a los susceptibles hasta 18 días después del inicio del exantema del caso.
- Se instaurarán las medidas de control y vacunación en los contactos en función de los antecedentes de vacunación y su edad. Los territorios con programa de eliminación tienen que asegurar que toda la población está inmunizada con dos dosis de vacuna y se deben corregir los defectos de vacunación que se detecten en el curso de las investigaciones de casos. Además, también se excluirán los susceptibles del entorno donde se haya producido un caso.

1.2.2.2. Pruebas de laboratorio

En la fase de eliminación resulta determinante confirmar cada uno de los casos que se detecten por el laboratorio. Para ello, la prueba que se recomienda es la determinación de anticuerpos contra el sarampión de tipo IgM, que son los primeros en aparecer y se pueden detectar poco después de la aparición del exantema mediante una sola muestra de suero¹⁶. Las pruebas aconsejadas son las técnicas de enzimoimmunoanálisis, aunque existen otras pruebas que también pueden ser usadas. La muestra se debe recoger entre 4 y 8 días del inicio del exantema y nunca en un tiempo superior a 28 días¹⁷.

Para la toma de la muestra, su almacenamiento y posterior transporte se deben tener en cuenta las siguientes recomendaciones:

- Recoger 5 ml de sangre por venopunción en un tubo estéril identificado adecuadamente y dejarlo reposar para que se retraiga el coágulo.
- centrifugar la sangre completa a 1000 x g durante 10 minutos para separarla del suero.
- La sangre se puede almacenar o transportar al laboratorio entre 4-8°C durante un tiempo no superior a 24 horas. La sangre completa no se debe congelar.
- Cuando ya se dispone del suero, éste se debe enviar al laboratorio lo más rápido posible (no superar las 48 horas). Si ello no es posible también se puede almacenar a 4-8°C durante un máximo de 7 días. Si se tiene que guardar por un período superior de tiempo se debe congelar a -20°C.
- El envío de las muestras se debe realizar en cajas de espuma de poliestireno o similares, o bien utilizar paquetes de hielo congelados y adecuadamente colocados en el interior de la caja del transporte. En la muestra se debe indicar la fecha de la recogida de la misma, del inicio del exantema y los antecedentes de vacunación.

El laboratorio debe de suministrar los resultados de las muestras en 24 horas. En el caso de resultados negativos se recomienda la investigación de otros virus como el de la rubéola o parvovirus.

Las muestras más adecuadas para el aislamiento del virus son las de orina, exudado orofaríngeo o nasofaríngeo. Las muestras se deben tomar lo más pronto posible después del exantema y en un tiempo no superior a 7 días.

Para la recogida de la muestra de orina se recomienda:

- tomar la muestra en frasco estéril, preferiblemente por la mañana.

- enviar la muestra lo más rápido posible con acumuladores de hielo, pero no congelar.
- si el transporte no es posible en 48 horas, se puede centrifugar a 2500 x g durante 15 minutos a 4°C. Posteriormente se puede volver a suspender el sedimento en 1 ml de transporte para virus o de medio de cultivo celular con antibióticos.

Para la recogida de la muestra nasofaríngea se recomienda:

- recoger la muestra por aspiración, lavado o hisopo de mucosas.
- poner la muestra en medio de transporte vírico y transportarla con acumuladores de hielo en menos de 24 horas.

La Organización Mundial de la Salud desde el año 1998 ha creado una red de laboratorios a nivel internacional, de forma similar a la red de laboratorios del programa de eliminación de la poliomielitis, que debe asegurar la calidad y validez de todos los resultados¹⁷. En todas las regiones y en muchos países, ya se han seleccionado los laboratorios que formarán parte de esta red y se han elegido a los laboratorios de los *Centers for Disease Control* de Atlanta y el *Central Public Health Laboratory* de Londres como los laboratorios de referencia de los bancos de cepas. En la actualidad participan 705 laboratorios los cuales dan servicio a 160 países. Hay 16 laboratorios de referencia a nivel regional, 178 a nivel nacional y 508 a nivel subnacional¹⁸. El trabajo coordinado de todos estos laboratorios ha permitido crear un mapa con los genotipos que son o habían sido endémicos en determinados países (véase la Figura 6.1)¹⁸.

1.2.2.3. Indicadores de calidad del sistema de vigilancia

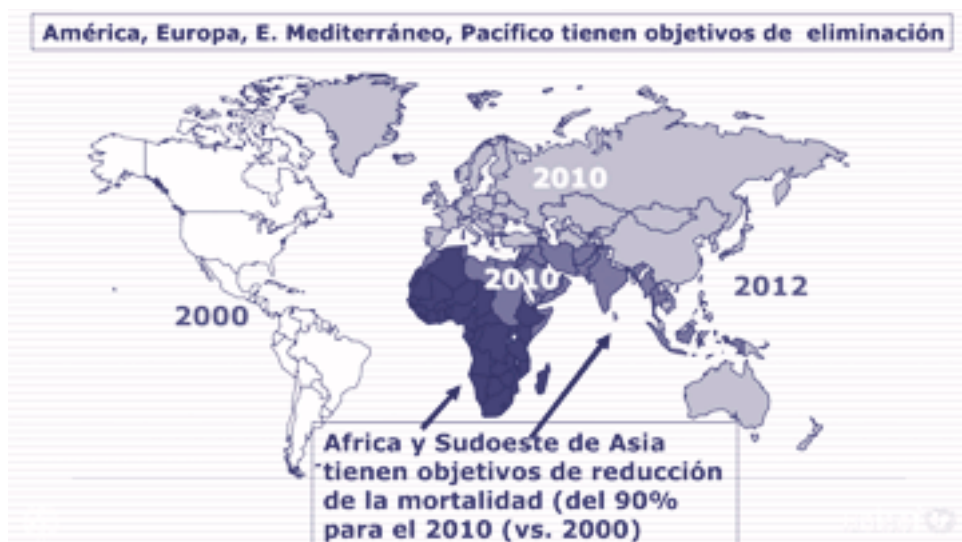
Los sistemas de vigilancia en la eliminación del sarampión, de forma similar a la vigilancia de las parálisis flácidas, deben documentar que cumplen con una serie de indicadores de calidad. Se recomienda que usen los siguientes indicadores¹⁸:

- porcentaje de provincias que notifican al menos un caso sospechoso al año (>80%)
- porcentaje de casos notificados en menos de 24 horas de ser detectados (>80%).
- porcentaje de casos con muestra de sangre o asociados epidemiológicamente con un caso confirmado por el laboratorio (>80%).
- porcentaje de casos en los que se obtiene resultados de laboratorio en menos de 7 días desde su recepción (>80%).
- porcentaje de casos confirmados en el laboratorio con fuente de infección conocida (>80%).

En la evaluación del plan de eliminación para España en el año 2005 se alcanzaron los niveles de calidad para todos los indicadores, excepto la notificación en menos de 24 horas (29%) y casos con fuente de infección conocida (36%)¹⁹.

Figura 6.1

Objetivos de control del sarampión de la OMS¹⁸



1.3. Obstáculos en la eliminación del sarampión

A pesar que ya se han conseguido éxitos notables en el control del sarampión, se sabe que para eliminar la enfermedad de una región se precisan esfuerzos, inversiones y compromisos de diferentes sectores. Por tanto es una tarea compleja que puede verse amenazada por diferentes factores¹.

1.3.1. Compromiso político

Uno de los mayores obstáculos para la eliminación se debe a la falta de compromiso político. Los objetivos y compromisos para erradicar el sarampión varían según la región de la Organización Mundial de la Salud (Figura 6.1). Hasta hace pocos años, en algunos países desarrollados el sarampión no se ha percibido como una prioridad; por ello alguno de estos países han presentado las menores coberturas de vacunación¹⁴ y brotes de la enfermedad con gran número de casos. La erradicación mundial del sarampión va

a exigir a estos países desarrollados inversiones extraordinarias para eliminar la transmisión en sus propias poblaciones, y además ayudar a financiar muchas de las actividades en los países en vías de desarrollo. Todo ello va a exigir un firme compromiso político, el cual puede facilitarse si se documenta en detalle que los costes derivados de los casos de sarampión pueden ser muy altos, incluso en situaciones de baja incidencia de la enfermedad^{15,20}.

En cambio, el compromiso político para controlar el sarampión se considera alto en toda la zona del África Subsahariana y el sudoeste Asiático, donde el sarampión es una causa importante de mortalidad infantil. Por el contrario, en estos países la disponibilidad de recursos es limitada.

En el caso de Europa, la decisión adoptada por la Organización Mundial de la Salud de eliminar el sarampión para el año 2007 (pospuesta el año 2003 hasta el 2010) ha contribuido a aumentar el nivel de compromiso de los diferentes países de esta región para su eliminación^{14,20}.

1.3.2. Estrategias de eliminación a partir de los datos de vigilancia

Después de períodos de control del sarampión, en diferentes países se han producido brotes importantes que han puesto de manifiesto la necesidad de revisar las estrategias de eliminación¹⁴. Así, en las Américas, después de los éxitos iniciales con la estrategia coordinada por la Organización Panamericana de Salud, se presentó el brote de Brasil, del Estado de Sao Paulo, que afectó fundamentalmente a los menores de 1 año y a los adultos de 20 a 29 años. A raíz de este brote se recomendó añadir a la estrategia de eliminación, la vacunación de adultos jóvenes de riesgo como estudiantes, trabajadores sanitarios, viajeros internacionales a áreas endémicas y militares¹⁵.

La revisión de estas estrategias de eliminación se deben basar en las coberturas de vacunación y su evolución temporal, la distribución geográfica y los grupos de edad. En las Américas, el grupo de 1 a 14 años fue seleccionado para las campañas de *catch up* porque éstas se pusieron en práctica 15 años después de haberse iniciado el programa de vacunación y porque los datos de vigilancia epidemiológica indicaban que no había casos en personas mayores de esta edad. Sin embargo, en países donde la incidencia de la enfermedad es alta y los escolares es probable que posean inmunidad natural, las campañas de vacunación se podrían dirigir a un rango de edad más estrecho y ser igual de efectivas y menos costosas. Incluso en países con altas coberturas de vacunación en niños por periodos prolongados de tiempo, las campañas de vacunación se podrían dirigir a grupos de edad superiores.

El análisis detallado de las coberturas por áreas geográficas pequeñas resulta fundamental y puede poner de manifiesto situaciones de riesgo epidémico inminente. En este sentido se debe señalar el brote de Holanda, que a pesar de poseer unas coberturas de vacunación para el conjunto del país superior al 95%, presentó un brote importante debido a un subgrupo de población que tradicionalmente ha presentado bajas coberturas de vacunación por razones religiosas.

Más recientemente, en nuestro país los brotes del 2006 y 2007 en la Comunidad de Madrid, La Rioja y Cataluña han presentado una incidencia muy alta en menores de 15 meses, adultos entre 20 y 35 años, y colectivos específicos como inmigrantes, profesores y sanitarios. Para controlar estos brotes se tuvo que proceder a vacunar de forma masiva a la cohorte de 9 a 15 meses y se ha planteado cambiar la edad de vacunación de la primera dosis de triple vírica de los 15 a los 12 meses para reducir al máximo la población susceptible y las posibilidades de iniciar cadenas de transmisión a partir de la importación de casos^{19,21,22}.

1.3.3. La transmisión de la enfermedad entre los adultos

En los territorios con programas de eliminación, la susceptibilidad de las personas adultas puede aumentar a medida que progresan los programas debido a que una parte de ellas no fueron vacunadas, ni se han expuesto nunca al sarampión; también porque se pueden acumular personas que en su momento no respondieron a una dosis de vacunación (fallos primarios de vacunación); y aunque no es frecuente, la inmunidad también puede disminuir con el paso del tiempo (fallos secundarios de vacunación). En el brote reciente de la Comunidad de Madrid, los adultos entre 20 y 35 años han tenido una participación importante, pero se sabe que la mayoría de los casos fueron personas sin antecedentes de vacunación y que la responsabilidad de los fallos de vacunación primarios o secundarios en los brotes ha sido muy limitada²². De hecho, las cadenas de transmisión en estos brotes se han mantenido a expensas de los niños menores de 15 meses. Por tanto se acepta que se pueden presentar casos entre las personas adultas pero en general el número de susceptibles no permitiría mantener la transmisión de la enfermedad.

1.3.4. La epidemia del VIH

La prevalencia de infección por el VIH en mujeres embarazadas en algunas zonas del mundo, y especialmente en el África Subsahariana, puede llegar a ser hasta del 30%. En este contexto, si se acepta una tasa de transmisión perinatal del virus del orden del 33%, se puede estimar que hasta el 10% de los niños pueden resultar infectados por el VIH. Esta infección puede causar problemas importantes en los programas de eliminación del sarampión²³.

En los infectados por el VIH, en comparación a la población general, la inmunogenicidad y la efectividad de la vacuna son notablemente menores²³. Sin embargo, datos procedentes de Sudáfrica, donde existe una prevalencia del 22% de infección por el VIH en mujeres embarazadas, señalan que la transmisión por el virus del sarampión puede ser reducida o incluso eliminada en zonas con una alta prevalencia de la infección por el VIH. También se ha constatado que el nivel de anticuerpos maternos de los infectados por el VIH es notablemente inferior al de los no infectados, y además estos anticuerpos también desaparecen antes en los infectados por el VIH. Ello sugiere que en estas zonas se pueden necesitar más de dos dosis de vacuna para asegurar la protección de esta población.

Por otro lado, existe la posibilidad teórica de que los infectados por el VIH puedan convertirse en portadores del virus del sarampión y transmitir la infección durante años. Este es un aspecto que merecerá estudios detallados en los próximos años.

1.3.5. Disminución de la inmunidad

El descenso de la inmunidad generada por la vacuna también ha sido repetidamente objeto de preocupación. En este sentido, en un estudio en el que 10 años antes se había documentado seroconversión por la vacunación en 175 niños, posteriormente nueve (5%) desarrollaron sarampión. Sin embargo este porcentaje de fallos vacunales secundarios no se han confirmado durante los brotes de la enfermedad en los territorios con programas de vacunación²⁴.

La circulación del sarampión se ha reducido drásticamente en muchos países en los últimos años. En estas poblaciones la inmunidad debe ser imputada a la vacunación puesto que las infecciones subclínicas han jugado un papel muy limitado²⁴. Por tanto, si realmente la inmunidad de la vacuna se redujese con el tiempo, la incidencia del sarampión debería haber aumentado en la población adulta de estos países, lo cual no se ha podido constatar. Es más, las tasas de ataque en población vacunada después de 10 años de la vacunación han seguido a un nivel inferior al 5%, compatible con la tasa de fallos de vacunación primarios¹⁹. Por tanto, a pesar que la inmunidad puede decrecer con el tiempo, ello no parece representar un obstáculo para la eliminación del sarampión en los países en donde se ha estudiado²⁴.

También se conoce que las personas vacunadas que se exponen al virus pueden desarrollar infecciones subclínicas que se traducen en un aumento en el título de anticuerpos. Este hecho también sugirió la posibilidad de que la transmisión pudiese ser mantenida en ausencia de casos clínicos de la enfermedad. Sin embargo, las investigaciones de laboratorio realizadas en

pacientes vacunados y asintomáticos que habían sido contactos de casos de sarampión no han podido evidenciar la eliminación del virus¹⁰. Además, los estudios de virología molecular han demostrado la eliminación completa de los genotipos propios de territorios concretos y la posterior sustitución del virus por nuevos genotipos, lo cual excluye que se hayan podido mantener cadenas de transmisión de los genotipos antiguos en casos asintomáticos. Por tanto, todas las pruebas señalan que los casos subclínicos no pueden jugar un papel en la transmisión de la enfermedad¹⁰.

1.3.6. Riesgo de inyecciones inseguras

Si se presentasen fallos en los procedimientos de esterilización y administración de las inyecciones, las campañas masivas de vacunación podrían comportar una oportunidad para la transmisión de agentes como el virus de la hepatitis B o la infección por el VIH. Por ello es aconsejable que cada dosis de vacuna se dispense con sistemas únicos y propios de agujas y jeringas de forma que no exista la posibilidad de ser reutilizadas. También se deben distribuir recipientes para una eliminación con garantías.

Están en investigación vías alternativas de administración, como el sistema a través de aerosol, que podrían obviar este problema. A pesar de que el sarampión se puede eliminar con los actuales sistemas de administración de la vacuna, estas alternativas permitirían conseguir la erradicación de una forma más segura.

1.4. Desafíos en la eliminación del sarampión

Se han logrado notables avances mediante la disminución de la mortalidad por sarampión en África y en la región del sudoeste de Asia, pero sin duda el mayor desafío para la erradicación mundial de la enfermedad es conseguir que también en estas regiones se fije de forma realista una fecha para eliminar la enfermedad. Las dos regiones poseen actualmente las coberturas de vacunación más bajas (61% en la región del Sudoeste de Asia y 65% para África)²⁵, están todavía lejos del 76% de la cobertura mundial²⁵ y acercarse al 90% de cobertura de los países con programa de eliminación va a exigir un respaldo técnico y financiero de los países más desarrollados²⁵.

En los países con el sarampión técnicamente eliminado se producen importaciones continuas de casos que generan brotes con el riesgo potencial de que se reestablezcan las cadenas de transmisión^{14,15,19}. Para prevenir este riesgo se deben mantener sistemas de vigilancia robustos para esta enfermedad que permitan la detección rápida de los casos, su confirmación y establecer las actividades de control que eviten la transmisión de la enfermedad al resto de la comunidad¹⁵. Ello también exigirá esfuerzos continuados en estas regiones.

Los programas de eliminación han coincidido con un aumento generalizado de los viajes internacionales que facilita también el riesgo de importaciones de casos asociados a estos viajes. Otro desafío será mantener unidades de atención para los viajeros que aseguren la administración de dos dosis de vacuna triple vírica para todos los viajeros antes de iniciar el correspondiente viaje.

Los brotes recientes en nuestro país también han señalado a grupos de población que pueden contribuir de forma importante en las cadenas de transmisión y en los que se deberían mejorar las coberturas^{19,21,22,26}. Es el caso de las personas que trabajan en centros sanitarios, escuelas infantiles, inmigrantes y determinados grupos étnicos^{19,21,22,26}. La mejora de las coberturas en todos estos colectivos también demandará nuevos esfuerzos. El hecho de documentar que todas estas actividades continúan siendo costo-efectivas en países de baja incidencia de la enfermedad y la estimación de los ahorros financieros futuros también ayudará a mantener la infraestructura para lograr la erradicación²⁶.

Cuando se alcance el objetivo final de la erradicación se planteará la posibilidad de mantener la vacunación por un tiempo, eliminar una de las dosis o incluso interrumpir definitivamente la vacunación. El nivel de control de los laboratorios y la posibilidad de acciones terroristas para esta enfermedad serán los factores que dictarán la acciones finales²⁷.

2. Bibliografía

1. Estrebel PM, Papania MJ, Halsey NA. Meales vaccine. En: Plotkin SA, Oreintein WA, eds. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia, Pa: Elseveir Inc; 2004. p. 389-440.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Measles eradication: recommendations from a meeting cosponsored by the World Health Organization, the Pan American Health Organization, and CDC. *Morb Mortal Wkly Rep*. 1997; 46 (RR-11):1-20.
3. Centers for Disease Control. Global disease elimination and eradication as public health strategies. *Morb Mortal Wkly Rep*. 1999; 48 Suppl 1: 1-208.
4. Aylward B, Hennessey K, Zagaria N, Olivé JM, Cochi S. When a disease is eradicable? 100 years of lessons learned. *Am J Public Health*. 2000; 90: 1515-20.
5. Godoy P, Domínguez A, Salleras L. Validez de las notificaciones de sarampión basadas en el diagnóstico clínico en Cataluña. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 1999; 17: 180-3.
6. Ratnam S, Tipples G, Head C, Fauvel M, Fearon M, Ward BJ. Performance of indirect immunoglobulin M (IgM) serology tests and IgM capture assays for laboratory diagnosis of measles. *J Clin Microbiol*. 2000; 38: 99-104.

7. Salleras LI, Domínguez A. Vacuna antisarampión. En: Salleras LI, editor. Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones. 2ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 217-44.
8. WHO. Update of the nomenclature for describing the genetic characteristics of wild-type measles viruses: new genotypes and reference strains. *Wkly Epidemiol Rec.* 2003; 78: 229-32.
9. Babad HR, Nokes DJ, Gay NJ, Miller E, Morgan-Capner P, Anderson RM. Predicting the impact of measles vaccination in England and Wales: model validation and analysis of policy options. *Epidemiol Infect.* 1995; 114: 319-44.
10. Orenstein WA, Strebel PM, Papania M, Sutter RW, Bellini WJ, Cochi SL. Measles eradication: is it in our future? *Am J Public Health.* 2000; 90: 1521-5.
11. Thomas A, Xu D, Wooten K, Morrow B, Redd S. Timing and effectiveness of requirements for a second dose of measles vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 1999; 18: 266-70.
12. Foege WH. Measles vaccination in Africa. En: Proceedings of the International conference on the application of vaccine against viral, rickettsial, and bacterial diseases of man. Scientific publication N° 226. Washington: Pan American Health Organization; 1971. p. 207-12.
13. Peltola H, Heinonen OP, Valle M, Paunio M, Virtanen M, Karanko V, Cantell K. The elimination of indigenous measles, mumps, and rubella from Finland by a 12-year, two-dose vaccination program. *N Engl J Med.* 1994; 331: 1397-402.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Progress towards elimination of measles and prevention of congenital rubella infection – European region, 1994-2004. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2005; 54: 175-8.
15. de Quadros CA, Izurieta H, Venczel L, Carrasco P. Measles eradication in the Americas. Progress to date. *J Infect Dis.* 2004; 189 Suppl 1: S227-35.
16. Wallinga J, Levy-Bruhl D, Gay NJ, Wachmann CH. Estimation of measles reproduction ratios and prospects for elimination of measles by vaccination in some Western European countries. *Epidemiol Infect.* 2001; 127: 281-95.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Global measles and rubella laboratory network, January 2004-june 2005. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2005; 54: 1100-4.
18. World Health Organization. Regional Office for Europe. Immunization measles and rubella and preventing congenital rubella infection. WHO European Region Strategic Plan. 2005. Disponible en: <http://zwww.euro.who.int/document/E87772.pdf>
19. Peña-Rey I, Castellanos T, Suárez B, Alcalde E, Martínez de Aragón MV. Evaluación del Plan de Eliminación del sarampión en España. Año 2005. *Boletín Epidemiológico Semanal.* 2006; 14: 121-7.

20. Papania MJ, Orenstein WA. Defining and assessing measles elimination goals. *J Infect Dis.* 2004; 189: Suppl 1:S23-6.
21. Perucha M, Lezaun ME, Blanco A, Quiñones C, Blasco M, González MA et al. Brote de sarampión en niños menores de 15 meses en la Rioja, 2005. *Boletín Epidemiológico Semanal.* 2006; 14: 97-100.
22. García Comas L, Ordobás Gavin M, Rodero Garduño I, Gutiérrez Rodríguez A, García Fernández C, Sanz Moreno JC. Brote de sarampión en al Comunidad de Madrid. Año 2006. *Boletín Epidemiológico Semanal.* 2007; 15: 1-4.
23. Katz SL. HIV's challenge to measles control. *Clin Infec Dis.* 2007; 45: 1425-6.
24. LeBaron CW, Beeler J, Sullivan BJ, Forghani B, Bi D, Beck C, et al. Persistence of measles antibodies after 2 doses of measles vaccine in a postelimination environment. *Arc Pediatr Adolesc Med.* 2007; 161: 294-301.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Progress in reducing global measles deaths, 1999-2004. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2006; 55: 247-9.
26. Parker AA, Staggs W, Dayan G, Ortega-Sánchez IR, Rota PA, Lowe L, et al. Implications of a 2005 measles outbreaks in Indiana for sustained elimination of measles in the United States. *N Engl J Med.* 2006; 355: 447-55.
27. Cody Meissner H, Strebel PM, Orenstein WA. Measles vaccines and the potential for worldwide eradication of measles. *Pediatrics.* 2004; 114: 1065-9.

CAPÍTULO 7

Epidemiología del sarampión en España

Isabel Peña-Rey Lorenzo. Centro Nacional de Epidemiología.
Instituto de Salud Carlos III.

Odorina Tello Anchuela. Centro Nacional de Epidemiología.
Instituto de Salud Carlos III.

María Victoria Martínez de Aragón. Centro Nacional de Epidemiología.
Instituto de Salud Carlos III.

Enrique Alcalde Cabero. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de
Salud Carlos III.

María Teresa Castellanos Ruiz. Centro Nacional de Epidemiología.
Instituto de Salud Carlos III.

1. Introducción

La epidemiología del sarampión en España tiene dos períodos claramente diferenciados, la época prevacunal, hasta el año 1981, momento en el que se incluye la vacuna triple vírica (contra los virus del sarampión-rubéola-parotiditis), y la época posvacunal, en la que se diferencian los primeros años con alta incidencia, y los posteriores a 1987, en que se alcanzan altas coberturas mantenidas hasta la actualidad. Otros dos elementos a considerar de esta segunda época son los relativos a cambios en la notificación de la enfermedad, con la creación de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), a finales de 1995 y posteriormente el Plan de Acción para la Eliminación del Sarampión en España, en el año 2001.

1.1. Descripción del sistema de vigilancia

El sarampión figura como enfermedad de declaración obligatoria en España desde el año 1901, mediante una circular de la Dirección General de Sanidad, en la cual se establece la obligatoriedad para todos los médicos de declarar los casos de una lista de once enfermedades infecto-contagiosas. Esta declaración obligatoria implica la notificación numérica y semanal de los casos sospechosos¹.

A partir de 1997, con la entrada en vigor de la RENAVE según Real Decreto 2210/1995 del 28 de Diciembre, se mantiene la notificación numérica y semanal de casos sospechosos y, además, se requiere el envío de un informe anual

en el que consten todos los casos notificados de forma numérica durante el año, con las características individuales de edad, sexo, estado de vacunación, tipo de caso, semana de notificación y ámbito geográfico².

En el año 2001 se intensifica la vigilancia del sarampión en España, con la puesta en marcha del Plan de Acción para la Eliminación del Sarampión de acuerdo con los objetivos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que en el año 1998, entre los objetivos de “Salud para todos en el siglo XXI” contemplaba la eliminación del sarampión en la Región Europea para el año 2007³, e instaba a los países miembros de la región a establecer planes nacionales de eliminación del sarampión autóctono⁴.

De acuerdo con las recomendaciones establecidas por la OMS en el Plan estratégico para la eliminación del sarampión en la Región Europea, y en función del análisis de la situación epidemiológica del sarampión en España, se establecieron, entre otros, los objetivos de eliminar la morbilidad y mortalidad del sarampión, eliminar la circulación autóctona del virus del sarampión a finales del año 2005, y mantener niveles bajos de susceptibilidad poblacional, inferiores al 5 % en los distintos grupos de edad, hasta la eliminación mundial del sarampión⁵. Para el alcance de estos objetivos se estableció el Plan de Acción Nacional, cuya característica fundamental era recoger y analizar las peculiaridades de la epidemiología local de presentación de la enfermedad para adaptar, de forma continuada, las estrategias encaminadas a eliminar la enfermedad, consistentes en intensificar las actividades de vigilancia epidemiológica, reforzar el papel del laboratorio en la vigilancia del sarampión, y definir las estrategias de vacunación que aceleren el control de la infección y mantengan la eliminación⁶ una vez alcanzada.

Las Comunidades Autónomas (CC.AA.), de acuerdo con sus competencias, son las responsables de llevar a cabo el Plan según su realidad basándose en el acuerdo de realizar las siguientes estrategias: alcanzar y mantener coberturas de vacunación superiores al 95 % para ambas dosis en todos los municipios, y reforzar el sistema de vigilancia epidemiológica para detectar de forma rápida la circulación del virus en la población.

El objetivo fundamental de la vigilancia epidemiológica es la detección rápida de la circulación del virus en la población, lo que implica la notificación e investigación de todos los casos sospechosos, su confirmación mediante pruebas de laboratorio, la detección urgente de brotes, y la adopción de las medidas adecuadas de control en cada situación. Así mismo, se debe mantener un sistema de evaluación permanente que asegure la calidad del sistema de vigilancia.

Para garantizar que los casos no detectados sean mínimos y que se identifiquen todos los brotes existentes, se estableció una definición de caso muy sensible: *“todo caso que cursa con exantema máculopapular, fiebre alta y alguno de los siguientes síntomas: tos o coriza o conjuntivitis”*.

Una vez investigados los casos sospechosos son clasificados como: *confirmados por laboratorio o vínculo epidemiológico* (contacto con un caso confirmado de sarampión en los 7-18 días antes del inicio del exantema), *compatibles* (o casos mal estudiados por no haber sido posible recogerles una muestra biológica para identificación del virus, ni poder relacionarlos ni en espacio ni tiempo con algún otro caso confirmado de esta enfermedad) y *descartados*. Los casos confirmados se clasifican según el origen de la infección en: *autóctonos, extracomunitarios o importados*.

Desde el inicio del Plan Nacional se elabora un informe anual sobre la situación de la enfermedad en España⁷⁻⁹ incluyendo la evaluación de coberturas vacunales y la evaluación de la calidad del sistema de vigilancia.

En el año 2003, tras la revisión de la situación del sarampión en Europa, realizada por la OMS, y ante las dificultades de algunos países de poner en marcha los planes nacionales de eliminación, la Región Europea de la OMS retrasó la fecha de eliminación del sarampión autóctono de la región al año 2010, e incorporó a dicho plan el objetivo de control de la rubéola congénita, y últimamente la eliminación de la rubéola endémica en la región para ese mismo año¹⁰.

1.2. Historia de la vacunación con vacuna antisarampionosa en España

En 1978 se incluye en el calendario de vacunación infantil la vacuna frente al sarampión (cepa Schwartz), administrándose una dosis a los 9 meses de edad. En 1981 se introduce la vacunación con triple vírica (sarampión-rubéola-parotiditis, SRP) que se administra a los 15 meses de edad.

La administración de una segunda dosis de SRP a todos los niños a los 11 años de edad se inicia en Cataluña en 1988, sustituyendo a la vacuna frente a rubéola que se venía administrando en todo el país, desde 1979, solamente a las niñas. Paulatinamente otras CC.AA. incorporan en sus calendarios de vacunación esta segunda dosis, de tal forma que en 1994, doce CC.AA. ya la administraban.

En 1995, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó un nuevo calendario de vacunaciones que contemplaba la administración de la segunda dosis de SRP a edades que oscilan entre los 11 y 13 años, incorporándola el resto de comunidades que todavía no la tenían.

En 1999, después de analizar los resultados obtenidos en la Encuesta Seroepidemiológica Nacional, se observa que en el grupo de 6 a 9 años de edad en aquel momento superaban el nivel de susceptibles del 5% recomendado por la OMS, y por ello se acuerda adelantar la edad de administración de la segunda dosis a los 3-6 años, según decisión de cada CC.AA¹¹.

La cobertura de vacunación fue aumentando lentamente desde 1982 y desde 1991 se mantienen por encima del 90% a nivel nacional, y desde 1999 por encima del 95%.

En el Plan de Acción para la Eliminación del Sarampión en el año 2001 se ponía de nuevo de manifiesto que el cálculo de la cobertura de vacunación es el indicador principal de la efectividad de los programas de vacunas, para ello se acuerda mantener el método de cálculo de la cobertura de vacunación para la primera dosis, para poder hacer comparables las coberturas vacunales tanto dentro de España como dentro de la Región europea de la OMS:

Porcentaje de niños ≥ 12 meses y ≤ 24 meses que reciben una dosis de SRP entre los niños nacidos de enero a diciembre de los dos años anteriores.

También se decía que en aquellas CC.AA que tuvieran implantado un registro nominal de vacunación debería estimarse la cobertura de vacunación de la primera dosis en menores de 15 meses:

Porcentaje de niños nacidos entre los meses de octubre de los dos años anteriores que reciben una dosis de SRP.

Respecto a la segunda dosis, deberían estimarse las coberturas de vacunación en función de la población objeto a vacunar de acuerdo con el programa de vacunación de cada comunidad y el número de niños vacunados. A nivel nacional se estima de forma rutinaria la cobertura de vacunación alcanzada a los seis años de edad⁶.

Tras la consolidación del programa de vacunación infantil y el mantenimiento de altas coberturas de vacunación, la incidencia del sarampión ha experimentado una gran disminución.

2. Seroprevalencia de anticuerpos en la población española

En 1996 se realizó en España una encuesta de seroprevalencia con representatividad nacional, excepto de la CA de Cataluña. El objetivo de la misma era conocer el estado de inmunidad de la población frente a determinados agentes infecciosos, entre los que figuraba el virus del sarampión. Para ello se realizó un muestreo polietápico por conglomerados. Se tuvieron en cuenta dos estratos, rural y urbano, y siete grupos de población comprendida entre los 2 y 39 años¹¹.

A partir del estudio de seroprevalencia se calculó la cobertura de vacunación en los niños de 2 a 12 años para cada una de las vacunas que se administraban en el programa de vacunación infantil, previa solicitud de la cartilla de vacunación para obtener información. El 96,1% de los niños de 2-5 años, en el año 1996, tenían una dosis de vacuna triple vírica.

La seroprevalencia de anticuerpos detectables frente a sarampión fue superior al 95% en todos los grupos de edad excepto en el de 6 a 9 años, en el que

era del 90,8%, y el de 15 a 19 años que fue del 94,5%; a partir de los 20 años la prevalencia fue superior al 98%, compatible con la infección natural, previa a la introducción de la vacunación. Por lo tanto hasta la edad de 20 años se acumulaba el 80% de todos los susceptibles a sarampión en el año 1996¹¹⁻¹³.

3. Incidencia de la enfermedad

Antes de la introducción de la vacunación contra el sarampión, la incidencia de la enfermedad en España era muy alta, tal como se observa en la serie temporal de casos anuales notificados (Figura 7.1), con una incidencia anual media, hasta 1977, de 429 por 100.000 (150.000 casos por año).

El comportamiento histórico de la enfermedad, como se observa en el análisis de series temporales, muestra las características típicas de la epidemiología del sarampión en la época prevacunal: la tendencia de la serie se mantiene constante (Figura 7.2a), se observan los ciclos epidémicos bienales típicos de la enfermedad (Figura 7.2c) y un comportamiento estacional característico del sarampión con acúmulo de casos en primavera, siendo el período estival el de menor incidencia (Figura 7.2e).

Figura 7.1

Tasa de incidencia (por 100.000 habitantes) de sarampión en España y coberturas vacunales desde 1940 hasta 2006

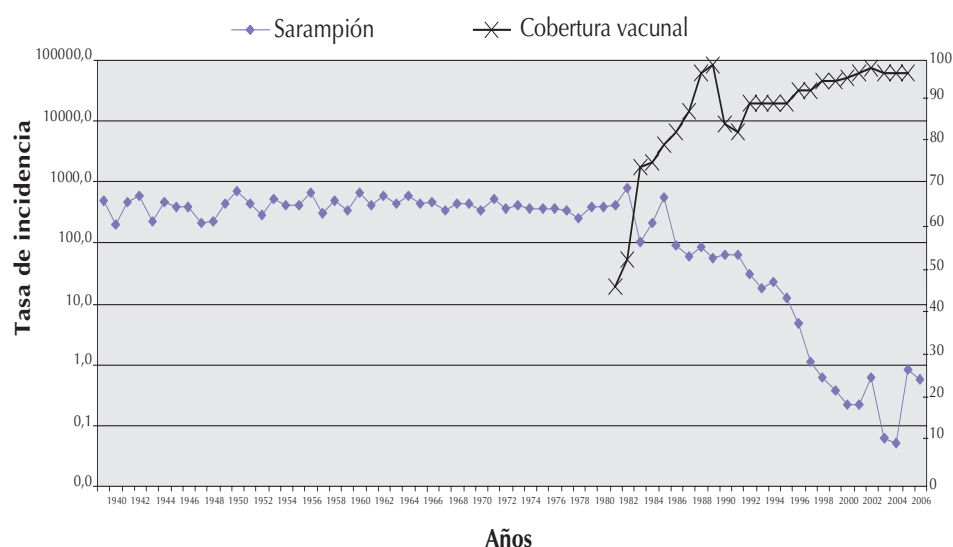
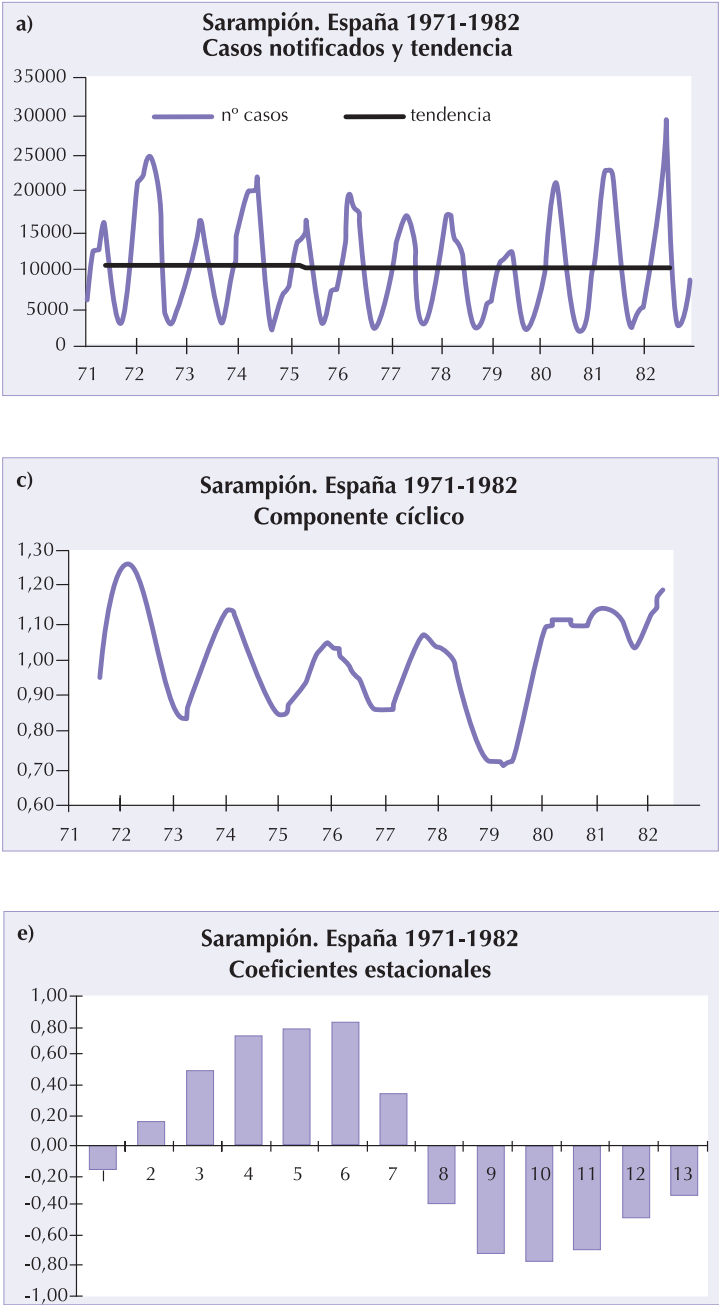


Figura 7.2 (a, c y e)
Series temporales de sarampión



Pese a la introducción de la vacunación sistemática en el año 1981, en el año 1982 se produjo un aumento significativo de casos, que se correspondió con la incorporación a la declaración obligatoria de todos los médicos del INSALUD y a las bajas coberturas alcanzadas en los primeros años de vacunación. En 1986, hubo de nuevo un aumento del número de casos, y a partir de ahí se produjo una rápida y progresiva disminución, con una incidencia media anual de 90,8 por 100.000 habitantes (35.146 casos), debida al aumento y mantenimiento de las coberturas de vacunación, y a la consiguiente disminución de la población susceptible. Esta disminución continúa detectándose en los últimos años, alcanzando en el año 2005 la incidencia anual más baja de la historia de la enfermedad de 0,05 por 100.000 (100 casos sospechosos y 22 casos confirmados).

El impacto de los programas de vacunación no sólo se traduce en la disminución de la incidencia de la enfermedad, sino que provoca cambios en el patrón epidemiológico de presentación, como se observa en el análisis de las series temporales desde 1987 hasta el año 2007. Desde el momento en el que las coberturas de vacunación son altas (a partir de 1987) se detecta una tendencia en la serie de casos notificados claramente descendente (Figura 7.2b), desaparecen el comportamiento cíclico bienal característico de la época prevacunal (Figura 7.2d), la estacionalidad (Figura 7.2f) y cambia el patrón de edad en la presentación de los casos: se produce un desplazamiento de la enfermedad a la edad adulta, y el sarampión deja de ser una enfermedad típicamente infantil¹⁴.

La distribución geográfica de la enfermedad muestra que esta disminución de la incidencia anual es prácticamente generalizada en todas las CC.AA. y en todas las provincias de España (Tabla 7.1).

La incidencia del sarampión desde el inicio del plan, continuó el marcado descenso que había alcanzado con las altas coberturas vacunales, registrando la incidencia más baja de la historia de la enfermedad en su primer año de funcionamiento, año 2001. En el año 2003 se produjo un brote en la CC.AA. de Andalucía, a expensas de un caso importado, y en los años 2006-2007 se detectaron 7 brotes en 6 CC.AA. diferentes, en concordancia con lo que estaba sucediendo en el resto de los países de la Región europea de la OMS. La presencia de este incremento de casos ha hecho que la tendencia descendente de la incidencia desde el año 2001 se modificara, alcanzándose en el año 2006 una incidencia de casos confirmados de 0,83 por 100.000 habitantes y de 1,15 casos sospechosos por 100.000 habitantes.

Se presenta el análisis de los casos separados en dos períodos según la fuente de información utilizada: RENAVE con la información individualizada de cada caso general para todas las enfermedades notificadas semanalmente y con datos epidemiológicos básicos e informe anual, desde 1997 hasta el año

Figura 7.2 (b, d y f)
Series temporales de sarampión

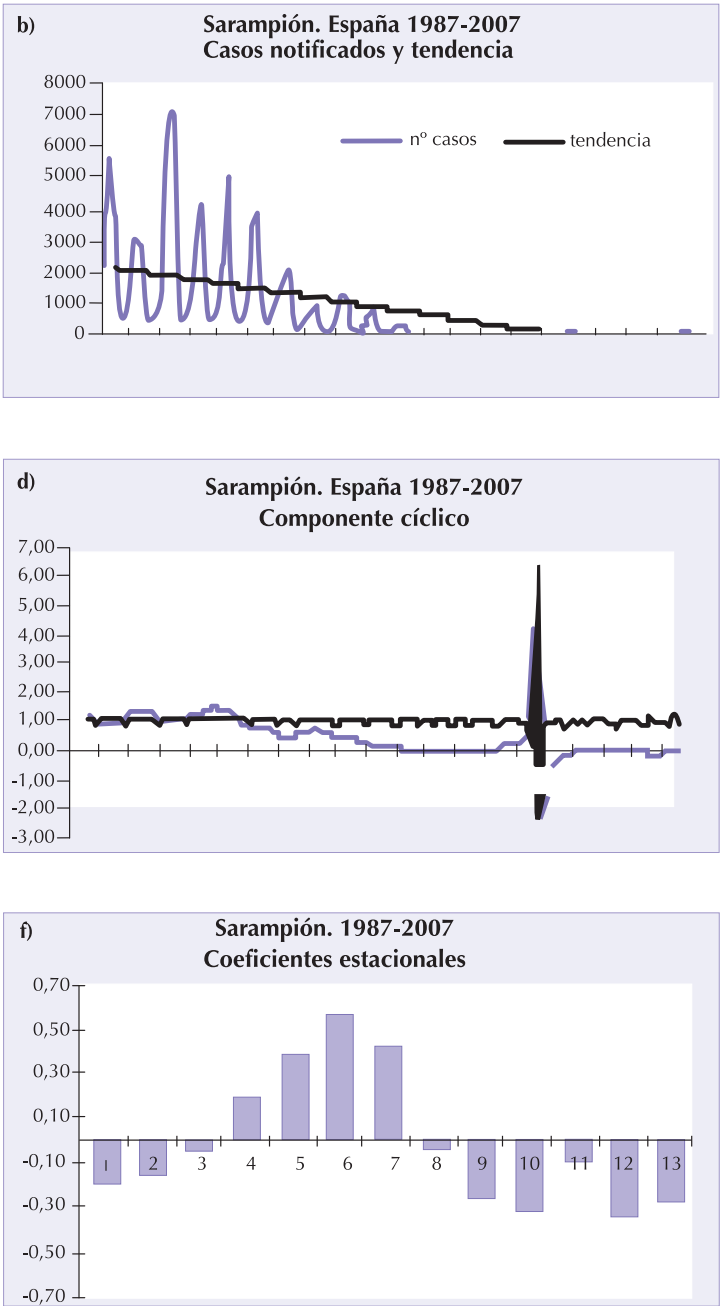


Tabla 7.1.— Tasa de casos sospechosos de sarampión y cobertura autonómica y nacional con primera dosis de vacuna triple vírica hasta 2001 y con primera y segunda dosis hasta 2006

COMUNIDADES AUTÓNOMAS	2001			2002			2003				2004				2005				2006				2007	
	Tasa		Cob	Tasa		Cob	Tasa	1ª dosis		Cob	2ª dosis		Tasa	1ª dosis		Cob	2ª dosis		Tasa	1ª dosis		Cob	2ª dosis	
ANDALUCÍA	0,20	96,25		0,14	96,74		3,99	98	75,2		97,6	81,7	0,21	97,4		97,4	81,7	0,06	95,3		95,3		0,09	
ARAGÓN	0,08	93,26		0,42	96,56		0,49	95,5	86,4		93,5	89,7	0,17	97,6		97,6	93,9	0,24	97,4		97,4		0,16	
ASTURIAS	0,56	92,1		0,38	95,99		0,85	96,1	96,4		98,1	97,9	0,00	99,7		99,7	99,2	0,19	98,5		98,5		0,00	
BALEARES	1,28	84,74		1,43	87,43		0,22	92,2	87,2		90,5	86,3	0,23	99		99	88,1	0,10	94,3		94,3		0,00	
CANARIAS	0,34	97		0,65	90		0,49	90,5	1,13		94,9	0,32	94,3	91,7		91,7	1,59	97,9	95		95		0,00	
CANTABRIA	0,00	100,54*		0,19	102,29*		0,00	102,0*	112,0*		110,5*	106,9	0,00	102,1		102,1	106,1	0,18	106		106		0,00	
CASTILLA LA MANCHA	0,11	95,31		0,28	96,1		1,22	95,6	96,1		96,3	91,8	0,20	97,9		97,9	92,5	0,05	95,5		95,5		0,26	
CASTILLA Y LEÓN	0,16	98,33		0,08	95,22		0,20	97,8	94,3		97,9	95,3	0,00	96		96	95	0,12	96,7		96,7		0,97	
CATALUÑA	0,25	99,3		0,33	99,6		0,44	98,6	88,6		98,4	93,6	0,20	99,2		99,2	91,6	2,41	98,8		98,8		5,40	
C. VALENCIANA	0,49	93,3		1,59	94,82		0,97	95,1	91,2		95,5	94,2	0,47	97,1		97,1	94,7	0,30	98,7		98,7		0,23	
EXTREMADURA	1,79	97,66		0,85	97,42		0,85	90,5	94,7		94,1	95,1	0,18	92		92	96,2	0,09	92,1		92,1		0,00	
GALICIA	0,11	97,76		0,19	98,02		0,26	98	92,6		99,6	97,2	0,07	99,6		99,6	97,2	0,22	99,6		99,6		0,15	
MADRID	0,45	98		0,96	97,3		1,08	96,6	110,8		98,3	99,8	0,43	92,1		92,1	91,7	3,20	94,6		94,6		0,25	
MURCIA	0,25	95,17		0,27	96,41		0,88	98	92,8		96,9	84,9	0,25	96,3		96,3	93	0,60	97,3		97,3		0,44	
NAVARRA	0,00	96,33		0,00	97,99		0,00	95,3	97		98,1	96,9	0,00	102,7		102,7	95,5	0,00	99,2		99,2		0,00	
PAIS VASCO	0,00	96,3		0,14	96,4		0,10	98,2	95,7		97,5	98	0,05	96,9		96,9	98,5	0,28	96,3		96,3		0,09	
RIOJA	0,37	92,86		0,00	92,85		0,00	96,1	93,4		96,1	94,7	1,10	96,3		96,3	95	9,00	96,5		96,5		0,66	
CEUTA	6,99	93,2		2,80	62,22		5,60	97,1	96,3		**	**	2,55	**		**	**	4,20	101		101		0,00	
MELILLA	0,00	91,43		0,00	97,8		1,50	97,7	111		97	95,7	0,00	105,3		105,3	94,7	0,00	100		100		0,00	
TOTAL NACIONAL	0,33	96,45		0,56	97,15		1,23	97,7	91,2		97,3	95,7	0,28	96,8		96,8	96,8	1,07	96,9		96,9		1,04	

2000. A partir de ese momento, el Plan de Acción para la Eliminación del Sarampión introduce otra forma de notificación individualizada, más exhaustiva que la que se venía recogiendo en la RENAVE.

Entre 1997 y el año 2000 se notificaron a dicha red 694 casos sospechosos de sarampión, 308 (44,3%) en mujeres; de los cuales se clasificaron finalmente 470 como sospechosos (45,9% mujeres), 81 como casos probables (35,8% mujeres) y 143 como casos confirmados (44,1% mujeres).

Desde el año 2001 hasta el año 2007 se han notificado a través del plan de eliminación del sarampión, 2.089 casos sospechosos, de los cuales 990 han sido confirmados por laboratorio o por vínculo epidemiológico, (el 49,2% mujeres), 85 casos (el 46,9% mujeres) han quedado clasificados como compatibles. El 48,4 % de los casos sospechosos (1.010) han sido descartados para el virus del sarampión, en este caso el 42,2% fueron mujeres¹⁵⁻¹⁷, y en 9,3% de ellos se han confirmado otras patologías.

3.1. Distribución de los casos notificados por sexo, grupos de edad, estado de vacunación y clasificación de caso

El calendario vacunal recomienda dos dosis de vacuna triple vírica, la primera a los 15 meses de edad y la segunda a los 3-6 años de edad.

Desde el año 1997 se dispone de esta información de los casos sospechosos y confirmados de sarampión en España y por CC.AA. Desde 1997 a través de la RENAVE y desde 2001 también a través de la notificación al Plan de Acción para la Eliminación del Sarampión, con una recogida de datos mucho más amplia.

La clasificación de los casos por estas variables indica que desde 1997 hasta el año 2000 se han confirmado 224 casos (clasificados en la base de datos como probables o confirmados) de entre todos los notificados como sospechosos de sarampión. El 41,1% de ellos fueron mujeres. La edad más frecuente de presentación de la enfermedad fue en el grupo de entre 15 y 19 años de edad con el 25,9% de los casos confirmados, seguido del grupo de los menores de 16 meses de edad, que representan el 21%, y los de 16 meses a 4 años que son el 15,6% de todos los confirmados, el 12,1% eran niños de entre 5 y 9 años.

La disponibilidad de la información sobre el estado de vacunación durante estos años no es muy exhaustiva, pero se puede decir que de los 125 casos de los que se dispone información del número de dosis conocida, 7 casos (el 5,6%) fueron evitables, por producirse en edades que debían de estar vacunados y no lo estaban, o debían tener dos dosis de vacuna y tenían sólo una.

En los últimos años ha habido un desplazamiento progresivo de la edad hacia edades mayores no protegidas por la vacunación.

La distribución por sexo se ha mantenido uniforme a lo largo de los años de estudio con un 46,5% de mujeres de entre todos los casos sospechosos. De entre los casos confirmados, por laboratorio, el 49,7% eran mujeres y el 52,1% de los confirmados por vínculo epidemiológico. En cuanto a los descartados el 42,9% de los casos eran mujeres.

La distribución de los casos confirmados y compatibles desde el año 2001 hasta el año 2007, por grupos de edad, muestra que las edades más afectadas fueron las no cubiertas por la vacunación: los niños menores de 16 meses que representaron el 35% de los casos confirmados y los adultos de 20 a 29 años que fueron el 24% (31% y 18% respectivamente de sospechas y 25% y 11,6% de descartados en estas edades). Les siguieron entre los confirmados, los grupos de 16 meses a 4 años de edad y los mayores de 30 años, con un 14% de casos cada uno de ellos, cifra similar de sospechosos y descartados se dan en estos grupos (Figura 7.3).

Uno de los cambios en el patrón de la enfermedad, tras el impacto de la vacunación masiva, es el desplazamiento de los casos a edades adultas, tal como se observa en la Figura 7.3, y la aparición de casos en los niños menores de 16 meses que aun no se beneficiaron de la misma. Este grupo de edad tiene un peso importante en los casos notificados en los dos últimos años, en los que en los brotes ocurridos, la infección afectó a los niños de guardería todavía no vacunados, que pasaron de representar el 26% entre el año 2001-2005 a representar el 41% entre 2006-2007. El desplazamiento a la edad adulta se sigue observando en estos dos últimos años, representando los mayores de 20 años el 20% de los casos confirmados.

Tanto para confirmados, como para sospechosos o para descartados la distribución por edad fue similar en ambos sexos (Figura 7.3).

Se observa un descenso progresivo de casos evitables, es decir, aquellos casos que debían haber estado vacunados según el calendario vacunal para su edad y no lo estaban. Son casos evitables los comprendidos entre los 16 meses y 14 años sin ninguna dosis de vacuna o entre 5 años y 19 años si tienen una sola dosis, pues las altas coberturas vacunales no se alcanzaron en España hasta los años 90. El porcentaje de casos evitables en los diferentes años desde 2001 hasta 2006 fue de 22%, 20%, 12%, 8%, 50%, 14% respectivamente. Sin embargo en el año 2005, que es el año en el que se registró la incidencia más baja de la historia de esta enfermedad, 0,05 por 100.000 habitantes correspondiente a 22 casos confirmados, el 50% de ellos se podían haber evitado si el sistema sanitario fuera capaz de llegar a los colectivos minoritarios como inmigrantes de países con calendarios y coberturas vacunales diferentes y a miembros de etnia gitana no integrados, que se suelen afectar cuando hay brotes de esta enfermedad.

El 60% de los casos vacunados con una dosis y el 62% con dos dosis eran mujeres, mientras que representan el 48,1% de los no vacunados, y el 47,2% de aquellos casos en los que el estado de vacunación es desconocido (Tabla 7.2).

En los dos últimos años en los que la circulación del virus fue mayor tanto en España como en otros países de la Región Europea de la OMS aparecieron, como era de esperar, algunos casos en personas correctamente vacunadas.

Figura 7.3
Distribución por edad y sexo de los casos confirmados y descartados de sarampión. España 2001-2005 (a) y 2006-2007 (b)

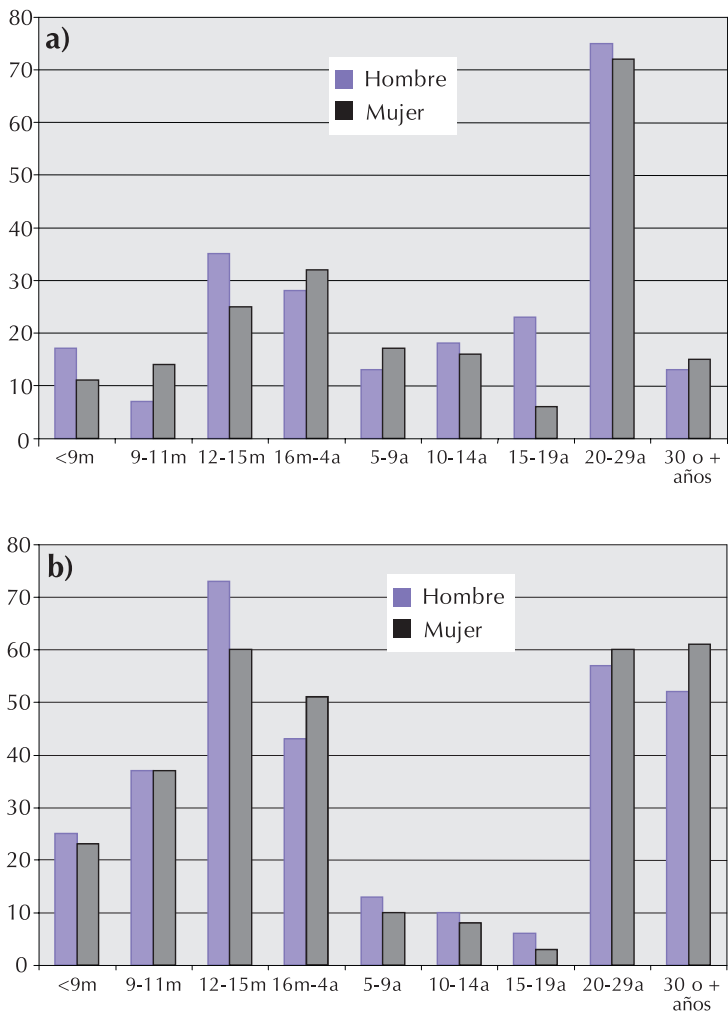


Tabla 7.2.— Casos de sarampión por grupo de edad y estado de vacunación. España 2002-2007

2001	<16 meses	16 meses- 4 años	5-9 años	10-14 años	15-19 años	20-29 años	>30años	Total general
0 dosis	9	3	3	0	2	5	0	22
1 dosis	0	3	0	0	1	2	0	6
2 dosis	0	0	0	0	0	0	0	0
No consta	0	0	1	0	1	6	0	8
Total	9	6	4	0	4	13	0	36
% por edad	25%	17%	11%	0%	11%	36%	0%	100%
% evitables								22%
2002	<16 meses	16 meses- 4 años	5-9 años	10-14 años	15-19 años	20-29 años	>30años	Total general
0 dosis	12	6	2	5	3	18	1	47
1 dosis	0	7	5	0	1	3	0	16
2 dosis	0	0	2	1	0	1	1	5
No consta	1	2	0	0	2	5	1	11
Total	13	15	9	6	6	27	3	79
% por edad	16,5%	19,0%	11,4%	7,6%	7,6%	34,2%	3,8%	100,0%
% evitables								20%
2003	<16 meses	16 meses- 4 años	5-9 años	10-14 años	15-19 años	20-29 años	>30años	Total general
0 dosis	51	12	4	9	5	24	4	109
1 dosis	5	13	2	4	2	19	5	50
2 dosis			2	2	1	1		6
No consta	9	3	8	11	50	9	90	
Total	65	25	11	23	19	94	18	255
% por edad	25,49%	9,80%	4,31%	9,02%	7,45%	36,86%	7,06%	100,00%
% evitables								12%
2004	<16 meses	16 meses- 4 años	5-9 años	10-14 años	15-19 años	20-29 años	>30años	Total general
0 dosis	8	1	1			5	3	18
1 dosis		2				1		2
2 dosis								
No consta						2	2	4
Total	8	3	1			8	5	25
% por edad	32,0%	12,0%	4,0%	0,0%	0,0%	32,0%	20,0%	100,0%
% evitables								8%

Tabla 7.2.— (continuación)

2005	<16 meses	16 meses- 4 años	5-9 años	10-14 años	15-19 años	20-29 años	>30años	Total general
0 dosis	1	4	4	3			0	12
1 dosis		4					1	5
2 dosis								0
No consta	1			1		3		5
Total	2	8	4	4		3	1	22
% por edad	9,1%	36,4%	18,2%	18,2%	0,0%	13,6%	4,5%	100,0%
% evitables								50%

2006	<16 meses	16 meses- 4 años	5-9 años	10-14 años	15-19 años	20-29 años	>30años	Total general
0 dosis	140	30	11	8	2	34	36	261
1 dosis	12	25	2		1	14	2	56
2 dosis			2	4		3		9
No consta	2	4	1		5	25	13	50
Total	154	59	16	12	8	76	51	376
% por edad	41,0%	15,7%	4,3%	3,2%	2,1%	20,2%	13,6%	100,0%
% evitables								14%

2007	<16 meses	16 meses- 4 años	5-9 años	10-14 años	15-19 años	20-29 años	>30años	Total general
0 dosis	97	20	6	3		33	55	214
1 dosis	2	14				7	3	26
2 dosis			1	3				4
No consta		1			1	1	4	7
Total	99	35	7	6	1	41	62	251
% por edad	39,4%	13,9%	2,8%	2,4%	0,4%	16,3%	24,7%	100,0%
% evitables								12%

3.2. Estudio del origen de la fuente de infección y transmisión secundaria

Una parte importante del estudio de cada caso confirmado o compatible de sarampión es la investigación de la fuente de infección, que permite clasificar a los casos como autóctonos, con fuente de infección dentro del país, o importados, provenientes de otros países. Esta información sólo está disponible desde el año 2001.

Un caso se considera importado si ha estado durante el período de incubación de la enfermedad, entre 7 y 18 días fuera del país o en contacto con alguien enfermo de sarampión que a su vez hubiera estado durante el período de incubación de la enfermedad en otro país.

La investigación de un caso se completa con el estudio de los contactos. Se considera contacto a aquella persona que ha estado en contacto con un caso confirmado de sarampión durante el período de contagio del caso; los cuatro días anteriores y los cuatro posteriores a la presentación del exantema. De la investigación de los contactos se detectan personas inmunes, por la enfermedad natural o por la vacunación correcta, y personas susceptibles, sobre las que hay que realizar el mismo estudio que en el caso y tomar las medidas de control oportunas, aislamiento y/o vacunación.

Cuando tras la investigación de los contactos susceptibles no se detectan nuevos casos el caso se clasifica como *aislado*.

Desde el inicio del plan de eliminación de esta enfermedad, un solo caso se considera brote, lo que implica una investigación epidemiológica exhaustiva. En caso de originar algún caso más, se realiza el mismo esfuerzo en cada uno de los nuevos casos de cada cadena de transmisión que exista en el brote.

Desde el año 2001 en que se inició el plan se han clasificado como casos aislados el 9,8% (98 casos) del total de los casos confirmados tanto por laboratorio como por vínculo epidemiológico. De ellos se encontró la fuente de infección fuera de España en el 42,8% (42 casos).

Del total de casos confirmados, el 6,4% fueron casos importados de otros países, siendo los responsables del origen del total de los brotes ocurridos en España con fuente de infección conocida.

3.3. Brotes de sarampión notificados en España

Se presenta a continuación de forma resumida los brotes de más de un caso que se notificaron en España desde el año 2001, por CC.AA. de aparición del brote; el origen de la fuente de infección y genotipo aislado; número de casos según sexo, grupo de edad, y duración y tipo de transmisión (Tabla 7.3).

Tabla 7.3.— Brotes de Sarampión en España desde el inicio del plan de eliminación del Sarampión

LUGAR	ORIGEN	GENOTIPO	Nº CASOS (% Mujeres)	EDADES AFECTADAS				% VACU- NADOS	DURACIÓN	TIPO DE TRANSMISIÓN
				0-15 meses	16 m-4 años	5-19 años	> 19 años			
Galicia	China		3 (33 %)			100%		0,0%		Familiar y escolar
Islas Baleares		D7	7 (29%)	57,20%	28,60%			0,0%	Mayo-Julio	Guardería y familiar
Cataluña	Marruecos		5 (0%)	20,00%	0,00%	0%	80%	0,0%	Abril-Mayo	Familiar
Madrid		D7	10 (30%)	10,00%			90%	0,0%	Abril-Julio	Familiar y comunitario

AÑO 2002

C. Valenciana	Niña origen bosnio		15 (46,7%)	26,60%			60%	13,3%	Enero-Febrero	Comunitario
Extremadura	Marruecos		3 (33%)						Enero	Familiar
Madrid			3 (0%)		100,00%			0,0%	Febrero	Familiar y escolar
Islas Baleares	Alemania		12 (25%)	25,00%		16%	58%	0,0%	Junio-Agosto	
Cataluña			11(54,2%)			73%	27%		Agosto	Familiar antivacuna

AÑO 2003

Andalucía (Almería)	Argelia	B3	182 (46,1%)	25,0%	6,1%	19,4%	49,4%	6,1%	Enero-Junio	Comunitario
Murcia	Andalucía (Almería)	B3	6 (66,6%)	50,0%		25,0%	25,0%	16,0%	Marzo-Abril	Familiar, nosocomial, comunitario
Madrid		D7	15 (40%)	13,3%			86,6%	46,6%	Junio-Agosto	Hospitalaria
Cataluña (Barcelona)	Marruecos		3 (66,6%)		66,6%	33,3%		0,0%	Septiembre-Octubre	Familiar
Castilla-La Mancha	Marruecos	C2	4 (75%)	25,0%			75,0%		Agosto	
C. Valenciana		D8	10 (44%)	30%	10%	40%	20%	30,0%	Abril-Junio	

AÑO 2004										
Cataluña		D5	8 (37,5%)	37,50%	13%	13%	37,50%	0,0%	Junio-Agosto	Familiar y comunitario
Islas Baleares		D4	4 (50%)						Agosto-Septiembre	Comunitario y hospitalario
Cataluña	Tailandia	D5	3(66%)				100,00%		Agosto	Aeropuerto alemán
AÑO 2005										
Cataluña	Rumania	D4	6 (83%)			33%	66,60%		Julio	Familiar
Andalucía			4 (25%)	25%		25%	50%		Junio-Agosto	Familiar en etnia gitana
AÑO 2006										
La Rioja		D6 (=Rumania)	18 (66%)	66,7%		16,7%			Diciembre05-Febrero	Nosocomial; Guarderías
Madrid	Reino Unido	B3	177 (50%)	26,0%		10,0%	12,0%	52,0%	Febrero-Agosto	Nosocomial, Comunitaria
Cataluña	Rumania	D4	3 (66%)	75,0%		25,0%			Febrero	Familiar
Las Palmas	Reino Unido	B3	13(50%)			14,0%	7,0%	79,0%	Enero-Marzo	Familiar, nosocomial, comunitaria
Alicante	Madrid	B3	3 (50%)					100,0%	Febrero	Familiar
Sa Cruz de Tenerife	Alemania	D6	3(0%)	33,0%		33,0%	33,0%	75,0%	Abril-Junio	Familiar
Barcelona	Italia	D4	395(49,5%)	62,0%		19,0%	10,0%	9,0%	Agosto06-Junio07	Familiar, nosocomial, comunitaria, guardería
AÑO 2007										
Castilla-León		D4	17(53%)					100	Febrero-Abril	Comunitario

La gran mayoría de los casos se produjeron en poblaciones adultas jóvenes que no se habían beneficiado de los programas de vacunación por haber nacido antes del inicio las mismas y tampoco habían tenido contacto con el virus salvaje cuando la circulación del mismo era extensa. En los últimos brotes registrados se aprecia cómo se afectan también otras edades no protegidas por la vacuna, como los menores de 16 meses de edad. En brotes de estas características se incorpora una dosis suplementaria de vacuna a los menores de 12 meses, y a los mayores de esta edad se les adelanta la primera dosis de triple vírica, como medida de control hasta que el brote haya finalizado¹⁵⁻¹⁷ (Tabla 7.3).

En cuanto a la duración de los brotes, los más largos se produjeron durante el año 2006, en la CA de Cataluña (8,5 meses de duración) y en la CA de Madrid (7 meses), seguidos del brote del año 2003 en la CA de Andalucía, con 6 meses de duración.

Se pone de manifiesto el origen del brote cuando de la investigación se obtiene la información relativa a la fuente de infección.

En el contexto de la Región Europea de la OMS, durante el año 2005 varios países han notificado brotes de importante tamaño que se fueron transmitiendo a otros países de la Región provocando un gran número de brotes algunos de gran tamaño, que continuaron durante el año 2006 y 2007¹⁸.

Dos de estos brotes, de gran tamaño, fueron los ocurridos en Ucrania y en Rumania. Y entre 2006 y 2007 aparecieron casos en varios países de la región, entre ellos España, con origen en estos dos países. La transmisión también se extendió a otras regiones de la OMS, como la Región de las Américas en donde se notificaron brotes en los Estados Unidos de América, Canadá, México, Brasil y Venezuela, éste último tuvo su fuente de infección en España.

En los últimos años se observa como el mayor número de los casos importados provienen de otros países miembros de la Región Europea, a diferencia de lo que ocurría en años anteriores en que la mayoría de los casos importados provenían del continente africano y asiático. Así en el año 2005 el 67% de los casos con fuente de infección conocida fueron importados de países de esta región, y en el año 2006 el 80% de ellos provenían de otros países europeos. En la Región de las Américas el sarampión está eliminado desde el año 2000, con un gran esfuerzo por parte de las autoridades locales para aumentar las coberturas vacunales en todo el continente; de ahí que los casos de sarampión no provengan de esa zona actualmente (Tabla 7.4).

3.4. Plan de eliminación del sarampión en España: resultados de laboratorio

Para el diagnóstico de sarampión, en ausencia de vínculo epidemiológico conocido, es decir, contacto con un caso confirmado de sarampión en los 18 días previos, siempre hay que obtener muestras tanto de suero, como de ori-

Tabla 7.4.— Casos importados según lugar de procedencia y año. España 2001-2006

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	Total	%
Marruecos	1	3	9	1		1	15	24%
Alemania		2	1			4	7	11%
China	2			1			3	5%
Tailandia				3			3	5%
Filipinas	1		1				2	3%
Italia		2				1	3	5%
Pakistán		2					2	3%
Bosnia		1					1	2%
Ucrania		1				3	4	6%
Argelia			1				1	2%
Ecuador				1			1	2%
Francia			1				1	2%
Gran Bretaña			1		1	1	3	5%
Bali	1						1	2%
Corea del Norte		1					1	2%
Guinea Ecuatorial	1						1	2%
India				1		2	3	5%
Rumania					1	5	6	10%
EUA					1		1	2%
Etiopía						1	1	2%
Grecia						1	1	2%
Suiza						1	1	2%
Fuente europea	0%	50%	21%	0%	67%	80%	44%	44%
Fuente conocida	6	12	14	7	3	20	62	100%

na y exudado. La IgM específica para sarampión es la prueba más sensible para este diagnóstico. Un resultado negativo en orina, o en exudado, no permite descartar un caso. Un resultado positivo sí permite confirmar un caso que haya sido negativo en suero.

En el Plan de Acción para la Eliminación del Sarampión se establecen los criterios para la recogida adecuada de muestras para confirmar o descartar un caso.

Diagnóstico serológico:

Será considerado como el criterio diagnóstico de elección, mediante la detección de anticuerpos específicos IgM. Las técnicas de enzimoimmunoanálisis son las más recomendadas si bien existen otras técnicas serológicas que pueden ser usadas alternativamente.

La muestra de sangre se recogerá entre el 4-8 día de iniciado el exantema y nunca en un tiempo superior a 28 días. Ante la menor sospecha de que la realización de la toma de muestra de sangre a partir del cuarto día de inicio del exantema pueda dar lugar a la no realización de la misma, se tomará la muestra en el mismo día de la visita médica, independiente de los días transcurridos desde que se inició el exantema.

Desde el inicio del plan, en 2001, se han notificado 2.089 casos sospechosos, de ellos se recogieron muestras de suero en el 86% para confirmar o descartar los casos.

Aislamiento del virus:

Las muestras más adecuadas para el aislamiento del virus son las de orina o exudado orofaríngeo o nasofaríngeo. Es conveniente tomar muestras para aislamiento en todos los casos confirmados de presentación aislada y al menos un caso de cada cadena de transmisión. Las muestras serán recogidas tan pronto como sea posible después del inicio del exantema y en un tiempo no superior a 7 días.

Se recogieron muestras de orina al 56% de los casos sospechosos en este período, predominantemente en los últimos dos años. Sin embargo, sólo se recogieron muestras de exudado a un 2% de los casos, siendo 2002 el año en el que se recogieron más muestras de este tipo.

El estudio de la muestra de orina y/o exudado faríngeo permite conocer el genotipo del virus y la secuencia del mismo, importante marcador epidemiológico para la trazabilidad de la transmisión de los distintos brotes entre países.

Del análisis de las muestras de orina recogidas desde el año 2001 se pudieron identificar 9 genotipos diferentes causantes del sarampión en España.

Hay ocasiones en que se identifica el genotipo causante, pero el caso no tiene antecedentes de viajes ni de contacto con otros casos enfermos de sarampión provenientes de otros países, y tampoco se puede comparar la secuencia genética con otros virus circulantes en el resto del continente.

El estudio de todo caso sospechoso y descartado de sarampión se debe continuar con el despistaje de rubéola. Sin embargo, a lo largo de estos años de vigencia del plan se le realizó al 20% de los descartados en el año 2002, al 70% en 2003, al 42,7% en 2004, al 66,6% en 2005, al 47,6% en 2006 y al 79,7% en 2007; confirmándose como rubéola 39 casos de los 1010 descartados como sarampión. Se diagnosticaron 10 casos de sarampión postvacunal, (exantema similar al que provoca la enfermedad pero que aparece en los primeros 45 días tras la administración de la vacuna), 7 de ellos en el año 2006. Otros diagnósticos alternativos fueron: 23 parvovirus, 8 escarlatinas, 6 exantemas inespecíficos, 5 Herpesvirus humano tipo 6, 2 virus de Epstein Barr y 1 citomegalovirus.

4. Complicaciones y hospitalizaciones del sarampión en España

Desde el inicio del Plan de Acción para la Eliminación del Sarampión se dispone de esta información a través de la ficha epidemiológica básica, que recoge información sobre complicaciones clínicas especificadas, sin especificar, y sobre la hospitalización del caso, y la evolución a curación o fallecimiento del mismo.

También se dispone de datos de complicaciones a partir del análisis de las altas hospitalarias.

4.1. Análisis de las fichas epidemiológicas básicas de caso

Del total de los 1.075 casos confirmados y compatibles declarados al plan de acción para la eliminación del sarampión desde el año 2001, 227 casos (21,2%) requirieron ingreso; el 20,9% de los casos entre las mujeres y el 21,6% entre los hombres. Por edad, el porcentaje de hospitalización entre los mayores de 15 años superó el 24 % y los que menos ingresos requirieron fueron los del grupo de entre 10 y 14 años, con un 10%. La distribución según edad fue similar en ambos sexos, salvo en el grupo de 15 a 19 años en que los hombres suponen el 90% de los ingresos.

Por edad la frecuencia de las hospitalizaciones en el tiempo por edad se mantuvo constante.

Sin embargo, no en todos los casos que precisan hospitalización se declaran complicaciones; sólo en 128 casos (11,9%). Por sexos, el 15% de los casos en mujeres presentaron complicaciones y entre los hombres el 16%. Por

edad, entre un 13-18% de los casos mayores de 15 años presentó complicaciones, y entre los menores de 4 años, un 8-13%. La complicación más frecuente fue la presencia de vómitos o diarrea, en un 28%, seguido de la neumonía en un 23%, de la bronquitis en un 17% y de la otitis en un 12% de los casos.

Solamente se registró una encefalitis, pero fue un caso descartado para sarampión.

4.2. Análisis de las altas hospitalarias

El Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) es una base de datos creada por el INSALUD en el año 1992 que obligaba a los hospitales a registrar las altas de las hospitalizaciones. Se recogen en dicha base 22 variables para cada paciente ingresado. Para la codificación del diagnóstico se emplea la Modificación Clínica de la 9ª revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9-MC). Se codifica en el CMBD el diagnóstico principal como la afección que después del estudio necesario se establece que fue causa del ingreso en el hospital, de acuerdo con el criterio del servicio clínico o del facultativo que atendió al enfermo, aunque durante su estancia aparecieran complicaciones importantes e incluso otras afecciones independientes que se consignan como diagnósticos secundarios. Se acompaña este diagnóstico principal de al menos 9 diagnósticos secundarios, dependiendo del año disponible. Estos diagnósticos secundarios son definidos como aquellos que no siendo el principal coexisten con él en el momento del ingreso, o se desarrollan a lo largo de la estancia hospitalaria, e influyen en la duración de la misma o en el tratamiento administrado. Consta en las normas de codificación que los diagnósticos relacionados con un episodio anterior que no afecten al actual ingreso deben excluirse.

Dicha base de datos a nivel nacional es facilitada por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

Las variables de las que se dispone de información para cada caso son las siguientes: fecha de nacimiento; sexo; residencia del paciente; fecha de ingreso; fecha de alta; tipo de alta: (1- domicilio; 2- traslado a Hospital; 3- alta voluntaria; 4- éxitus; 5- traslado a centro socio sanitario; 9.-desconocido); diagnóstico principal; otros diagnósticos; hospital y CC.AA.

Los códigos de la CIE-9 correspondientes al sarampión son: 055.0-encefalitis postsarampión, 055.1-neumonía postsarampión, 055.2-otitis media postsarampión, 055.7-sarampión con otras complicaciones especificadas, 055.71- querato conjuntivitis por sarampión, 055.79- otras complicaciones del sarampión, 055.8-sarampión con otras complicaciones no especificadas, 055.9-sarampión sin complicación.

El análisis de CMBD de los años 1997 a 2005 muestra 263 casos dados de alta por un diagnóstico de sarampión en alguno de los 10 diagnósticos posibles. En el 77 % (203) de los casos, el diagnóstico de sarampión o alguna de sus complicaciones figura como principal, siendo el sarampión sin complicación el responsable del 47,1% de estos 203 casos. El 54,7% de los casos ingresados eran hombres. La mediana de la edad de estos 203 casos fue de 4 años (3 para las mujeres y 4 para los hombres) con un rango de 1 a 7 años. La mediana de días de estancia fue de 4, tanto para hombres como para mujeres; con un mínimo de 1 día y un máximo de 238 días de ingreso, en un varón de 10 años, con una panencefalitis esclerosante subaguda y un síndrome paralítico.

En los 60 casos ingresados con un diagnóstico principal diferente a sarampión, figuraba el sarampión en el segundo diagnóstico en el 62% de los casos, y en el tercer diagnóstico en el 27% de ellos.

Al analizar el total de los casos (263) con diagnóstico de sarampión en alguno de los posibles diagnósticos, el 46% de ellos eran mujeres. La mediana de edad de los casos fue de 13 años con un rango de edad de entre 2 meses y 84 años.

El 57% de los casos ingresados tuvieron un sarampión sin complicaciones y de ellos el 52% eran hombres y el 48% mujeres, la estancia media en ambos grupos fue de 4,96 días con una mediana de 4 y un rango de 1 a 25 días. De los 113 casos con complicaciones el 56,6% se produjo en hombres y la estancia media en este caso fue de 16,4 días para los hombres y 7,6 para las mujeres con una mediana de 6 en ambos sexos. La complicación más frecuente (34%) fue la codificada como 055.79 "sarampión con otras complicaciones no especificadas", seguida de la encefalitis por sarampión (26%) y de la neumonía por sarampión (23%).

Por grupos de edad, los casos que requirieron más hospitalización son los menores de 16 meses que representan el 21% de todos los ingresados, y el grupo de entre 20 y 29 años de edad con el 24,3%. Por año de ingreso, se observa un descenso progresivo de los ingresos, con el 26,2% del total en el año 1997 y el 6,21% en el año 2005, con la excepción del año 2003, con el 27,8%, correspondiendo el 70% de ellos a la CA de Andalucía, en donde se registró un brote importante.

Se recoge en esta base de datos 2 fallecidos por sarampión, ambos en el año 2003, un varón de 57 años de edad, de la CA de Cataluña, con el código de sarampión en el tercer diagnóstico y una mujer de 33 años en la CA de Andalucía con el diagnóstico principal de neumonitis postsarampionosa. Este último caso también se recoge en el Plan de Acción para la Eliminación del Sarampión en el que consta un fallecido en el año 2003 en el brote de Andalucía.

5. Análisis de la mortalidad

La mortalidad por sarampión en España a nivel nacional se obtiene del Instituto Nacional de Estadística (INE), con cierta demora, que utiliza para su codificación la versión 10 de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10).

Los códigos relativos al sarampión son los recogidos en el B05, (el B05.0, el B05.1, el B05.2, el B05.3, el B05.4, el B05.8 y el B05.9).

Se dispone de datos de mortalidad global por esta enfermedad desde el año 1901 hasta el año 1950 en que se puede obtener la información desagregada por grupos de edad, desde 1980 desagregada también por sexo, y desde 1990 por distribución geográfica.

En 1901 se registraron 18.463 fallecimientos por esta enfermedad, entre 1902 y 1922 estuvo entre 5.000 y 10.000 el número de fallecidos, y desde 1923 hasta 1943 entre 1.000 y 5.000 muertos. Tienen que pasar casi 40 años, hasta 1972, para que el número de fallecidos descienda por debajo de 100.

Desde 1951 hasta el año 1972, más de la mitad de los fallecidos (53,4%) fueron menores de 1 año de edad, y el 39,4% de entre 1 y 4 años de edad, siendo insignificante la mortalidad en los adultos.

Sin embargo, al analizar el período de 1973 a 2005 los datos difieren. El mayor número de fallecidos (43,4%) se produjeron entre el año y los cuatro años de edad, seguidos de los menores de un año (27,7%), pero la mortalidad en mayores de 25 años supuso el 8,4% del total.

Sólo hay cuatro años desde la historia de la notificación de casos de sarampión hasta el año 2005 en el que no se ha registrado ningún fallecimiento, que son los años 1996-1998 y el año 2002. En el resto de los años ha habido al menos un fallecido por año. El 53% de los fallecidos en relación al sarampión fueron hombres y este porcentaje se mantiene constante para prácticamente todos los años; salvo 1981, 1982, 1984, 1989, 2004 y 2005 hubo más muertes en mujeres. Por grupos de edad, fue más frecuente entre el primer año y los 4 años de vida (33%), seguida de los 5-9 años (16,9%), y un 8,5 % de los casos en los menores de 1 año y también entre los 10 y 14 años. Entre los 30 y 34 años y entre los 50 y los 54 años toda la mortalidad registrada fue femenina.

Desde 1990 hay 7 CC.AA. en las que no se registró ningún fallecido por esta causa, 7 en las que se registró 1: Aragón, Asturias, Baleares, Canarias, Castilla y León, Galicia y Murcia. En cuatro de ellas se registraron dos muertos en cada una: Castilla-La Mancha, Extremadura, la Comunidad Valenciana y Madrid; en Cataluña fueron 3 los fallecidos y en Andalucía 4 casos.

Desde el año 2001 podemos recoger la mortalidad a través de la notificación al Plan de Acción para la Eliminación del Sarampión y los datos difieren a los existentes en el INE, recogándose solamente un fallecido en 2003.

En el registro de mortalidad del INE figuran 8 fallecidos desde el año 2001 hasta el año 2005, 5 mujeres y tres hombres; uno de 9 años, 6 de 24 a 49 años y uno de 71 años de edad.

De la investigación de estos casos realizada por las CC.AA. en las que se produjeron, se concluye que estos fallecimientos se produjeron por complicaciones tardías de esta enfermedad adquirida en su infancia¹⁹.

6. Evaluación del sistema de vigilancia del sarampión en España

En el Plan de Acción para la Eliminación del Sarampión se indicaba la necesidad de la evaluación sistemática de la situación epidemiológica y de la calidad del sistema de vigilancia, que se viene realizando año a año y editando en el informe anual⁷⁻⁹. Los principales indicadores de calidad de la vigilancia son:

- Al menos 1 caso sospechoso investigado por 100 000 habitantes en el 80 % de las CC.AA.
- Investigación de laboratorio en ≥ 80 % de los casos sospechosos.
- Investigación de las cadenas de transmisión y de los genotipos de los virus circulantes.

Y los criterios para considerar que se ha alcanzado la eliminación del sarampión, recomendados por la OMS son:

- Interrupción de la transmisión.
- Variabilidad en los genotipos circulantes.
- Tasa de reproducción o número reproductivo efectivo $R < 1$ ⁵.

Los indicadores de calidad del sistema referido a los años en los que se encuentra disponible, año 2002, indican una buena evolución del plan de eliminación, que siguen la misma tendencia desde su inicio, siendo históricamente los más desfavorables los que se refieren a la oportunidad en la notificación, y en la obtención de resultados. Esto, por supuesto, no invalida, sino que pone de manifiesto en dónde hay que hacer más esfuerzo en la vigilancia de esta enfermedad (Tabla 7.5).

En el año 2003 la OMS publicó las guías de vigilancia de sarampión e infección congénita por rubéola, y en 2004 se estableció un control de la exhaustividad y oportunidad de las notificaciones mensuales a la OMS. En el ámbito regional, se considera que el umbral de exhaustividad se alcanza

Tabla 7.5.— Indicadores de calidad de la vigilancia. España 2002-2006

Indicadores de Vigilancia	2002	2003	2004	2005	2006
% de CCAA que comunican al menos un caso sospechoso	84%	84%	79%	74%	89%
% de casos notificados en ≤ 24 horas de inicio de los síntomas	13%	43%	25%	29%	30%
% de casos con muestras de sangre o vínculo	91%	98%	97%	97%	88%
% de casos con resultados en < 7 días de su recepción	30%	91%	89%	86%	70%
% de casos confirmados con fuente de infección conocida	64%	83%	68%	36%	93%
% de brotes investigados	100%	100%	100%	100%	100%

cuando al menos el 80 % de las declaraciones mensuales son recibidas por la OMS; y el de oportunidad cuando al menos el 80 % de las declaraciones mensuales se reciben en la OMS antes del día 25 del mes siguiente. En 2006, el 74% de los Estados miembros cumplió el criterio de exhaustividad y un 31% el de oportunidad²⁰. España cumple los criterios de exhaustividad y de oportunidad en el envío de los datos a la OMS.

La interrupción de la transmisión de la circulación del virus es la ausencia de casos durante un período de tiempo superior al máximo periodo de incubación de la enfermedad en todo el territorio. Desde el año 2002 se han producido 17 períodos de más de 18 días libres de casos, perteneciendo los dos últimos períodos a los años 2005 y 2006, debido a dos brotes prolongados en el tiempo.

La variabilidad de los genotipos circulantes, es decir, que no sea un mismo genotipo el que esté produciendo la enfermedad a lo largo de varios años, es amplia en los años en los que está disponible esta información. Se han aislado 9 genotipos diferentes, provenientes de lugares diversos: de Marruecos, el C2 y D7; de Alemania el D6 y D7; de Bosnia el D7; de Ucrania el D4 y D6; de Reino Unido el D4 y B3; de Rumania el D4; de Italia el D4; de Tailandia el D5; de Argelia el B3; de Guinea Ecuatorial el B3; de China el H1; y de Filipinas el D3.

Un criterio más para la evaluación de la eliminación de la enfermedad es el cálculo del número reproductivo efectivo (R) o número de casos secundarios generados por un caso primario en una población en la que hay inmunes

y susceptibles. La estimación del número reproductivo efectivo se puede hacer por tres métodos: el primero es a partir del porcentaje de casos importados, pudiendo considerarse como tal todos los casos primarios de origen desconocido. El segundo criterio es según el número de casos por brote: menos de 5 casos por brote, entre 5 y 9, entre 10 y 24, entre 25 y 99, entre 100 y 1000, o más de 1000. Y el tercero es según el número de generaciones por brotes, es decir según las cadenas de transmisión existentes en cada brote²¹.

Desde el año 2002 hasta el año 2006, todas las estimaciones de la tasa de reproducción han sido inferiores a 1, alcanzándose el máximo en el año 2006 con un valor estimado de la R que estaría entre 0,92 y 0,95 con cualquiera de los métodos de medida de la R (Tabla 7.6).

7. Conclusiones

La importante disminución de la incidencia de sarampión detectada desde la introducción de la vacunación masiva y el logro de unas altas coberturas, hacen que la situación actual de la enfermedad sea óptima para alcanzar la eliminación de la circulación autóctona del virus.

La aparición de los brotes actuales está directamente relacionada con las distribución de las bolsas de susceptibles, situación que plantea la necesidad de mejorar las coberturas vacunales en todas las edades, para conseguir eliminar las bolsas de susceptibles a niveles locales.

Un grupo de edad habitualmente afectado en los últimos brotes ocurridos en España y en algunos de los países de la Región Europea de la OMS, es el de los adultos jóvenes que no se beneficiaron de los programas de vacunación en sus inicios, cuando las coberturas no eran muy altas y tampoco tuvieron la ocasión de estar en contacto con el virus salvaje y por tanto sufrir la enfermedad. Dicho grupo de edad representa un alto porcentaje de la movilidad que existe entre países, y pueden actuar como transmisores de la infección. Además está en contacto con el grupo de los menores de 16 meses, por ser sus padres, grupo que todavía no ha tenido la oportunidad de recibir la primera dosis de vacuna.

Se ha recomendado y se insiste en que se aproveche desde el sistema sanitario de salud cualquier contacto de los jóvenes para poner al día sus cartillas de vacunación, prestando especial atención a la vacuna triple vírica²².

El esfuerzo de la puesta en marcha del Plan de Acción para la Eliminación del Sarampión en toda la geografía española se ha manifestado en un control más exhaustivo de cada caso sospechoso y en la identificación precoz de los casos confirmados, lo que favorece la rápida puesta en marcha de las medidas de control de brotes.

Tabla 7.6.— Cálculo de número reproductivo efectivo R. España 2002-2006

	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Número de casos confirmados	36	64	243	25	20	377
Número de casos importados	8	13	14	7	8	18
R = 1- proporción importados	0,78	0,8	0,94	0,72	0,6	0,95
Número de casos primarios (asumiendo todos importados)	16	26	23	14	9	32
R (asumiendo todo caso primario= caso importado)	0,56	0,59	0,91	0,42	0,53	0,92
Número de brotes por número de casos:						
<5	1 (25%)	2 (40%)	5 (71%)	1 (50%)	2 (66%)	2 (29%)
5-9	3 (75%)	3 (60%)	2 (63%)	1 (50%)	1 (33%)	1(14%)
10-24	0	0	0	0	1 (33%)	2 (29%)
25-99	0	0	0	0	0	0
100-999						2 (29%)
R (según número de brotes por nº de casos)	0,5-0,6	0,5-0,6	0,9-0,95	0,2-0,4	0,2-0,4	0,95
0 cadenas de transmisión				14 (88%)	10 (83%)	32(88%)
1 generación					1(8%)	1(0,27%)
2 generaciones				1 (6%)	0	1(0,27%)
3-4 generaciones				1 (6%)	0 (0%)	4(11%)
R (según las cadenas de transmisión)				0,2-0,4	0,0-0,1	0,9

Con las condiciones actuales en España es posible mantener la eliminación de la transmisión autóctona de sarampión, si bien es necesario fortalecer la vigilancia (investigación de la fuente de infección de los casos aislados, identificación precoz de brotes para mayor eficacia de las medidas de control), mejorar algunos indicadores de calidad, especialmente la sensibilidad y oportunidad en la notificación e investigación, y alcanzar y mantener coberturas de vacunación mayores al 95 % en todas las regiones del país, tanto para primera como para la segunda dosis de vacuna, prestando especial atención a los grupos más vulnerables: inmigrantes de países con calendarios y coberturas de vacunación diferentes al de España, grupos minoritarios como nómadas, algunos grupos de etnia gitana con difícil acceso al sistema sanitario, grupos antivacuna y otros grupos marginales.

Es muy importante mantener coberturas totales entre el personal sanitario para evitar la transmisión nosocomial.

8. Bibliografía

1. Martínez Navarro F. Algunos problemas en la reconstrucción de las series históricas de las estadísticas demográfico-sanitarias. V Encuentro Marcelino Pascua: Estadísticas demográfico-sanitarias. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto de Salud Carlos III; 1991.
2. Centro Nacional de Epidemiología. Protocolos de enfermedades de declaración obligatoria. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo; 1996.
3. Salud 21. El marco político de salud para todos de la Región Europea de la OMS. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1999.
4. World Health Organization. Expanded Programme on Immunization (EPI). Measles: A strategic framework for the elimination of measles in the European Region. Copenhagen: World Health Organization; 1999. EUR/ICP/CMD5 01 01 05.
5. World Health Organization. Surveillance guidelines for measles and congenital rubella infection in the Who European Region; 2003. Disponible en: <http://www.euro.who.int/document/E82183.pdf>
6. Centro Nacional de Epidemiología. Plan de acción para la eliminación del sarampión en España. Disponible en: <http://www.isciii.es/htdocs/pdf/sara.pdf>.
7. Peña-Rey I, Sáenz C, Amela C. Plan de acción para la eliminación del sarampión. Evaluación del año 2001 y primer semestre del año 2002. Boletín Epidemiológico Semanal. 2002; 10: 185-96. Disponible en: <http://cne.isciii.es>.
8. Martínez de Aragón MV, Castellanos T, Cortés M. Eliminación del sarampión en España. *Plan de Eliminación de Sarampión. Evaluación Año 2004*. Boletín Epidemiológico Semanal. 2005; 13: 49-56.
9. Peña-Rey I, Castellanos T, Alcalde E, Martínez de Aragón MV. Evaluación del *Plan de Eliminación de Sarampión en España. Año 2006*. Boletín Epidemiológico Semanal. 2007; 15: 61-8. Disponible en: <http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/pdf/Informeannualsarampion2006.pdf>
10. WHO. Eliminating measles and rubella and preventing congenital rubella infection. Geneva: WHO; 2005. Disponible en: <http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/pdf/OMSMeaslesStrategy 2005.pdf>
11. Centro Nacional de Epidemiología. Estudio epidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, MSC; 2000.
12. Pachón I. Situación del sarampión en España. Estudio serepidemiológico. Rev Esp Salud Pública. 1999; 73: 609-16.
13. Amela C, Pachón I, de Ory F. Evaluation of the measles, mumps and rubella immunisation programme in Spain by using a seroepidemiological survey. Eur J Epidemiol. 2003; 18: 71-9.

14. Peña-Rey I, Santa-Olalla P, Amela C. Sarampión en España. Desplazamiento a la edad adulta. *Aten Primaria*. 2004; 33: 200-2.
15. Perucha M, Ramalle-Gómara E, Lezaun ME, Blanco A, Quiñones C, Blasco M, et al. A measles outbreak in children under 15 months of age in La Rioja, Spain, 2005-2006. *Euro Surveill*. 2006; 11. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/em/v11n10/1110-222.asp>
16. García L. Measles outbreak in the region of Madrid, Spain 2006. *Euro Surveill*. 2006; 30(11).
17. Torner N, Martínez A, Costa J, Mosquera M, Barrabeig I, Rovira A, et al. Measles outbreak in Barcelona region of Catalonia, Spain, October 2006 to February 2007. *Euro Surveill*. 2007; 22 (12).
18. EUVAC.NET. Disponible en: <http://www.euvac.net/graphics/euvac/index.html>
19. Instituto Nacional de Estadística INE 2007. Disponible en: www.ine.es/infoine
20. http://data.euro.who.int/DownloadArea/VPI/MEA/E200702_Measlespage.pdf.
21. Anderson RM, Nokes DJ. Mathematical models of transmission and control. En: Holland W, Detels R, Knox G, editors. 2nd ed. *Oxford Textbook of Public Health*. Oxford: Oxford University Press; 1991. p. 225-52.
22. Ministerio de Sanidad y Consumo. Vacunación en adultos. España 2004. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2004.

CAPÍTULO 8

Actuaciones ante un brote de sarampión

Rosa Ramírez Fernández. Servicio de epidemiología, Dirección General de Salud Pública y Alimentación de la Comunidad de Madrid.

Luís García-Comas. Servicio de epidemiología, Dirección General de Salud Pública y Alimentación de la Comunidad de Madrid.

María Ordobás Gavín. Servicio de epidemiología, Dirección General de Salud Pública y Alimentación de la Comunidad de Madrid.

Inmaculada Roderó Garduño. Servicio de epidemiología, Dirección General de Salud Pública y Alimentación de la Comunidad de Madrid.

1. Introducción

El marco de la política de Salud para Todos de la Región Europea de la OMS, aprobado por el Comité Regional de la OMS para Europa en 1998, identificaba objetivos para nueve enfermedades inmunoprevenibles. Entre dichos objetivos figura alcanzar la eliminación del sarampión para 2007 y una incidencia de SRC menor de 1 caso por 100.000 nacidos vivos para 2010^{1,2}. En algunos estados miembros, entre ellos España, la eliminación del sarampión ya se ha conseguido gracias a programas de inmunización sistemática que mantienen una elevada cobertura vacunal con dos dosis de vacuna³. Sin embargo, la aparición de casos importados en una población cuya susceptibilidad permanece por debajo del umbral epidémico puede producir brotes epidémicos, aunque la situación de eliminación implica que la transmisión endémica se ha interrumpido, la transmisión sostenida no puede suceder, y la transmisión secundaria a partir de estos casos importados finalizará de manera natural, sin necesidad de intervención⁴.

La OMS estima que en la Región Europea podrían haberse producido 4850 fallecimientos por sarampión en 2003². Casi el 50% de los casos de sarampión importados en países de la Unión Europea (UE) proceden de otros países de la UE⁵, lo que pone de manifiesto la necesidad de una estrategia coordinada dentro de la Región Europea. Mientras no se elimine la circulación del sarampión en el mundo es necesario mantener unos sistemas de vigilancia de calidad suficiente, que permitan detectar precozmente los casos y clasificarlos según su origen (transmisión endémica o importación). La detección, investigación y descripción de los casos confirmados y agrupaciones de casos tiene como finalidad garantizar el manejo adecuado de los casos y determinar el motivo de su aparición (fallos vacunales, bajas coberturas vacunales). La información recogida debe analizarse y comunicarse de forma efectiva y puntual para per-

mitir la adopción de medidas de prevención y control, tanto en el entorno de los casos como a nivel poblacional. La formación periódica y la disponibilidad de sistemas de información adecuados son componentes críticos de esta estrategia clave. La calidad del sistema de vigilancia debe ser evaluada a través de indicadores relacionados con la oportunidad de la notificación, la investigación de los casos, la recogida de muestras y la devolución oportuna de resultados. Por otra parte, la detección e investigación de los casos importados y brotes epidémicos proporciona una oportunidad para monitorizar la susceptibilidad de la población mediante la estimación del número reproductivo efectivo (R) a partir de la proporción de casos importados, el tamaño y duración de los brotes⁴.

2. Los brotes en la Región Europea

A pesar de que en el año 2002, la Oficina Regional de la OMS para Europa desarrolló y puso en marcha un plan estratégico para el sarampión y la rubéola congénita en la Región, y de que en esta región se han aplicado políticas activas de vacunación, al menos 25 estados miembros han tenido brotes de sarampión desde enero de 2002, entre los que cabe destacar los brotes de Armenia, Azerbaiyán, Francia⁶, Grecia⁷, Georgia, Alemania^{8,9}, Irlanda¹⁰, Italia^{11,12}, Kazajstán, la República de Moldova, Rumania, la Federación de Rusia, España¹³⁻¹⁵, Suiza, Suecia¹⁶, Polonia¹⁷, Tayikistán, Ucrania¹⁸ y Uzbekistán (Tabla 8.1)

Tabla 8.1.— Brotes (seleccionados) de sarampión, años 2002-2007

Lugar	Año	Nº casos	Genotipo
Italia/Campania ¹¹	2002	1.350	D7
Francia / Provence-Alpes ⁶	2003	259	D7
España/Almería ¹³	2003	246	B3
Irlanda ¹⁰	2004	293	
Grecia ⁷	2005	171	D6
Alemania/ Hesse ⁸	2005	223	D4
Alemania/Baviera ⁸	2005	279	D6
Ucrania/Kiev ¹⁸	2005/2006	19.673	D6
Alemania/Nordrehein westfalen ⁹	2006	1.018	D6
Italia/Lazio ¹²	2006	161	D4
España/Madrid ¹⁴	2006/2007	177	B3
España/Barcelona ¹⁵	2006/2007	203	D4

En los países europeos, los brotes están poniendo de manifiesto que la entrada de algún caso importado puede dar lugar a la difusión del virus en grupos de población con mayor nivel de susceptibilidad, y están subrayando la importancia de mantener un sistema de vigilancia y control de alta calidad, que permita la detección rápida de los casos importados y la aplicación precoz de medidas de control, especialmente ante la evidente circulación del virus en países de nuestro entorno.

3. Factores relacionados con la aparición/extensión de brotes

Experiencias recientes muestran cómo pueden producirse brotes de sarampión en un territorio una vez alcanzada la eliminación, a pesar de la baja prevalencia de susceptibles en la población⁴. Los siguientes factores pueden determinar la aparición y propagación de estos brotes:

3.1. Casos importados

Los casos importados son un elemento clave en el origen de los brotes en regiones donde la transmisión endémica del virus se ha interrumpido. Si la transmisión endémica ha sido eliminada de una población, todos los casos que aparezcan deben estar relacionados con un caso importado. Estos casos pueden dar lugar a la aparición de brotes epidémicos, aunque el bajo nivel de susceptibilidad, por debajo del umbral epidémico, no puede dar lugar al restablecimiento de la transmisión endémica. Brotes que han tenido su origen en casos importados se han observado en países y/o regiones que han alcanzado la eliminación. En la Unión Europea se estima que el 50% de los brotes tienen su origen en casos importados. En los últimos años se han originado brotes en múltiples países por casos importados, España^{13,14}, Polonia¹⁷, Suecia¹⁶, Australia¹⁹ y en Estados Unidos²⁰⁻²³, en donde el 62% de los brotes ha tenido su origen en casos importados²⁴.

3.2. Cobertura vacunal

Datos recientes sugieren que las coberturas de vacunación han descendido en algunas regiones, y en consecuencia este descenso puede ser el origen del incremento en el número de brotes y el tamaño de los mismos²⁵. Brotes que han tenido su origen y que han servido para poner de manifiesto coberturas de vacunación insuficiente en áreas geográficas concretas se han identificado en Holanda²⁶, en donde se estimaron coberturas de vacunación en torno al 7% en los niños escolarizados de una escuela elemental ortodoxa. En Francia, en la región de Provenza⁶ en la que se identificó como un posi-

ble factor relacionado con las bajas coberturas la extensión de la práctica de la homeopatía. En Italia, en la región de Campania¹¹, el brote del año 2002 puso de manifiesto coberturas vacunales insuficientes, encontrándose coberturas del 65% en niños entre 24 y 36 meses de edad, e inferiores al 50% en niños de 5 a 9 años. Y en Indiana, en donde la población fundamentalmente afectada fueron los niños no vacunados cuyos padres habían rechazado la vacunación²⁷. Pero independientemente del papel que juegan las creencias en el rechazo de la vacunación en niños, los brotes han puesto también de manifiesto otros grupos con bajas coberturas de vacunación, como el de adultos jóvenes^{7,28,29}.

3.3. Subgrupos de población no vacunados

Un elemento que puede facilitar la extensión del brote es la circulación del virus en colectivos infantiles que debido a su corta edad no se han beneficiado de la vacunación, niños menores de 15 meses de edad. En diferentes brotes en América Latina³⁰ los grupos de edad más afectados fueron los niños menores de 1 año de edad y los jóvenes de 20. El papel que juegan los niños susceptibles que no han alcanzado la edad de vacunación puede estar siendo infravalorado³⁰. En el brote de La Rioja³¹, del año 2005, se confirmaron 18 casos, de los cuales el 72% de los afectados fueron menores de 16 meses de edad. La transmisión se produjo fundamentalmente en guarderías infantiles (77% de los casos). En el brote de la Comunidad de Madrid¹⁴, año 2006, el 26% de los casos eran menores de 16 meses no vacunados. Cuando la población implicada en el brote son niños de corta edad escolarizados que no han recibido la primera dosis de triple vírica, la transmisión del virus es muy eficaz debido a las pautas de relación y a la concentración en espacios cerrados. También se han implicado niños de corta edad como casos índice de brotes. Así, en Alabama²² la investigación del brote determinó que el mismo había ocurrido por un caso importado en un niño de 9 meses de edad que había regresado recientemente de un viaje a Filipinas.

3.4. Percepción de la gravedad de la enfermedad

La alerta de los profesionales de la salud es fundamental en la detección de brotes y en la comunicación rápida de los mismos. Sin embargo, la creencia de que el sarampión es una enfermedad leve¹¹ que afecta fundamentalmente a población infantil, ha ocasionado en algunos brotes retrasos en el diagnóstico y en la de la notificación de la enfermedad, especialmente cuando los casos se producen en población adulta. La investigación de brotes pone de manifiesto que las complicaciones y las hospitalizaciones son frecuentes^{11,26,28} y que los costes que ocasionan son elevados³².

3.5. Transmisión nosocomial/los profesionales sanitarios

La transmisión en centros hospitalarios y entre profesionales sanitarios en nuestro medio¹⁴ y en otros países³³ no es un hecho infrecuente y debe ser tenido en consideración. Es necesario, por tanto, asegurar la correcta vacunación de los profesionales sanitarios con el objetivo de que no sufran ni transmitan la infección. En el brote de La Rioja jugó un importante papel en la transmisión inicial una médica afectada de un centro de salud, al igual que en el brote ocurrido en Las Palmas, en donde un médico de 29 años de un servicio de urgencias pudo haber sido un elemento fundamental en la transmisión de la infección. En el brote de la Comunidad de Madrid, el 17% de los casos se produjo entre profesionales sanitarios, y algunos centros sanitarios actuaron como fuente de infección para pacientes que habían acudido a los mismos por diferentes motivos. En los centros sanitarios se produce una mayor oportunidad de contacto entre casos que acuden y los posibles contactos susceptibles, especialmente, en las áreas de urgencia y espera de los centros hospitalarios y/o atención primaria.

4. Investigación de los brotes de sarampión

4.1. Notificación

La identificación de un solo caso compatible con la definición clínica de sarampión es suficiente para iniciar la investigación y valorar y aplicar las medidas de control destinadas a minimizar la transmisión del virus a la población susceptible. El sarampión es una enfermedad de declaración obligatoria urgente. Tan pronto como se detecten casos sospechosos se deben notificar a la Red de Vigilancia Epidemiológica, desde donde se valorará si cumplen los criterios clínicos de la definición de caso sospechoso establecida, y se garantizará la recogida de las muestras clínicas que permitan la confirmación microbiológica. Se considera brote epidémico la asociación de dos o más casos sospechosos en relación a tiempo, lugar y persona. El inicio de la investigación y la decisión de tomar las medidas de control, tanto ante la presencia de un caso sospechoso como de un brote epidémico, debe hacerse en las primeras 24 horas desde la notificación, sin esperar los resultados microbiológicos.

4.2. Recogida de datos

Es esencial la investigación de cada caso sospechoso. Para ello se deben recoger en una encuesta clínico-epidemiológica los datos de identificación del caso y del notificador, los hallazgos clínicos y de laboratorio, el estado vacunal y los datos epidemiológicos. Los datos de identificación del caso deben in-

cluir el nombre del paciente, la edad, el sexo, el domicilio, el teléfono de contacto y otros datos de interés, como el lugar de nacimiento o la pertenencia a grupos sociales desfavorecidos. Los hallazgos clínicos y de laboratorio deben permitir la valoración de los criterios de definición de caso establecidos y su clasificación como caso confirmado, compatible o descartado. Se debe preguntar al médico que atendió al caso por la presencia de exantema maculopapular, fiebre, tos, coriza y conjuntivitis, así como recoger información sobre complicaciones y evolución, con el fin de determinar la gravedad. La fecha de inicio del exantema es un dato fundamental para la investigación de la cadena de transmisión. Los datos de laboratorio deben incluir el tipo de muestras recogidas, fecha de la toma, pruebas realizadas y resultados microbiológicos, incluyendo genotipado del virus cuando esté disponible. Los datos sobre el estado vacunal consistirán en el número de dosis recibidas, fecha de administración y si existe prueba documental del mismo. La investigación de la cadena de transmisión requerirá la recogida de datos epidemiológicos relacionados con la posible fuente de infección (contacto con otro caso, antecedentes de viaje), así como con los ámbitos donde se ha podido difundir el virus (colectivos a los que asistió el caso durante el período de infectividad, fecha de asistencia a los mismos, y datos de identificación y vacunales de los contactos).

4.3. Confirmación de los casos

Se debe considerar caso sospechoso a todo enfermo que presenta exantema maculopapular, fiebre alta ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) y al menos uno de los siguientes síntomas: tos, coriza o conjuntivitis. En situación de brote epidémico puede ser necesaria la adopción de una definición más sensible, como, por ejemplo, todo enfermo que presente un exantema febril, con el fin de limitar al máximo la posibilidad de difusión del virus.

Para intentar confirmar microbiológicamente los casos se deberán recoger las siguientes muestras clínicas: dos muestras de sangre, una para serología (sin anticoagulante) y otra para aislamiento del virus (con anticoagulante); dos muestras de orina para aislamiento del virus en un frasco estéril; y dos muestras de exudado faríngeo para aislamiento del virus, mediante frotis con hisopo e inoculado en medio de transporte. Se recomienda recoger las muestras entre el tercer y cuarto día desde la fecha de inicio del exantema, con el fin de maximizar la probabilidad de confirmar mediante detección serológica de anticuerpos y de aislar el virus en cultivo. Las muestras recogidas en este momento son adecuadas para detectar la presencia de IgM en suero y puede servir como muestra de fase aguda para el estudio de seroconversión de IgG. Las muestras de suero no deben ser recogidas antes del tercer día para evitar la obtención de un resultado falso negativo. En caso de que la determinación de

IgM aporte un resultado negativo o no concluyente, se recomienda extraer una segunda muestra de fase convaleciente (entre los días 10º y 20º). Ambas muestras se deben procesar en un mismo ensayo para la detección de IgG. Se considera seroconversión de IgG el hallazgo de un resultado negativo en la primera muestra y un resultado positivo en la segunda, o bien la obtención de una concentración de anticuerpos en la segunda muestra que supere en dos o más veces la de la primera. Por otra parte, el virus del sarampión se encuentra presente en la sangre y en las secreciones faríngeas durante la fase aguda de la enfermedad (aproximadamente 4 días) y se excreta en orina hasta 7 días después de la aparición del exantema. El cultivo del virus resulta difícil y no siempre aporta resultados, por lo que se recomienda recoger el mayor número de muestras posible para aumentar la probabilidad de aislar el virus y determinar su genotipo. La investigación del genotipo es importante para valorar si los casos proceden de una misma fuente. Asimismo, la identificación del genotipo es necesaria para conocer si existe variación en los genotipos circulantes a lo largo del tiempo, lo que es indicativo de importación de casos y ausencia de transmisión autóctona del virus.

4.4. Búsqueda de la fuente de infección

Se debe intentar identificar la posible fuente de infección de todos los casos confirmados. Para ello se intentará determinar la posible exposición de cada caso a otro caso de sarampión en los lugares donde haya acudido el caso durante los 7-18 días previos al inicio del exantema, sin olvidar posibles antecedentes de viajes en dicho período.

4.5. Identificación de la población afectada por el brote

Basándose en la investigación de los casos individuales se debe caracterizar la población afectada por el brote. La identificación de esta población en términos de persona, lugar y tiempo es necesaria para valorar la probabilidad de propagación del brote y delimitar el ámbito de búsqueda de nuevos casos y de aplicación de las medidas de control.

4.6. Búsqueda activa de casos

La Red de Vigilancia debe intentar identificar todos los casos del brote mediante la puesta en marcha de actividades de vigilancia activa. Este refuerzo de la vigilancia implica el contacto con los centros sanitarios vinculados al área donde se ha producido el brote para informar sobre la situación y solicitar la notificación de cualquier caso sospechoso detectado lo más pronto posible. La búsqueda activa de casos puede requerir distintas estrategias en

función del ámbito de aparición del brote, como la revisión de bajas laborales en los centros de trabajo o las ausencias a clase en colectivos escolares.

4.7. Identificación de contactos susceptibles

Se debe identificar a todas las personas que hayan estado en contacto cercano con los casos durante el período de transmisibilidad (hogar, escuelas infantiles, colegios, autobuses escolares, centros de trabajo, lugares de reunión lúdicos o deportivos, viajes, centros asistenciales, etc...). En general, para valorar la susceptibilidad de los contactos identificados se consideran criterios de edad y estado vacunal. Se consideran inmunes a las personas nacidas en la etapa prevacunal, ya que la probabilidad de que estas cohortes de personas estén protegidas frente al sarampión debido a inmunidad natural es muy elevada. Este criterio debe ser valorado en cada población según la historia vacunal de la misma y los estudios de seroprevalencia. Entre los contactos que pertenezcan a cohortes de población con baja probabilidad de haber adquirido la inmunidad de manera natural se deben recoger los antecedentes de vacunación, considerando como dosis válidas sólo aquellas que puedan ser documentadas y siempre que hayan sido administradas después de cumplir el primer año de vida y separadas entre sí por un período mínimo de un mes. Se considera susceptible a todo contacto perteneciente a las cohortes con baja probabilidad de estar protegidos por inmunidad natural y que no puedan documentar dos dosis válidas de vacuna, o bien evidencia serológica de protección. En ocasiones puede ser recomendable modificar los criterios de definición de contacto susceptible en función del ámbito y características del brote.

4.8. Clasificación de los casos

La clasificación de los casos deberá realizarse según su lugar de origen y grado de certeza diagnóstica. Se considerará caso importado todo caso confirmado de sarampión cuyo exantema se inicia en un período ≤ 18 días de su llegada de otro país, siempre que no esté vinculado epidemiológicamente con ningún caso autóctono anterior, y caso autóctono todo caso que no pueda ser clasificado como importado. Según el grado de certeza diagnóstica, los casos se clasificarán como confirmados, compatibles o descartados. La confirmación de casos puede ser por laboratorio o por vínculo epidemiológico. Se consideran casos confirmados por laboratorio aquellos que presenten pruebas de laboratorio indicativas de la presencia de anticuerpos IgM frente a sarampión, seroconversión de IgG o cultivo positivo, con independencia de que la definición de caso se cumpla o no. Los casos confirmados por vínculo epidemiológico son aquellos que cumplen los criterios de definición clínica sin que se

disponga de pruebas de laboratorio y que han estado en contacto temporoespacial con otro caso de sarampión confirmado por laboratorio cuyo exantema comenzó entre los 7 y 18 días previos al inicio del exantema del caso investigado. Los casos que cumplan la definición clínica pero que no dispongan de muestras para su confirmación por el laboratorio son clasificados como compatibles, siempre que no estén vinculados epidemiológicamente a un caso confirmado por laboratorio. Todos los casos en los que las determinaciones de laboratorio aporten resultados negativos se consideran descartados. Aquellos casos sospechosos con determinación positiva de IgM, que presenten antecedentes de vacunación frente al sarampión en las 6 semanas precedentes a la fecha de inicio del exantema, y que no tengan vínculo epidemiológico con ningún caso confirmado de sarampión, se considerarán casos de sarampión postvacunal.

Por último, la clasificación de un caso como perteneciente al brote deberá tener en consideración el momento de aparición, la vinculación con el colectivo donde se está produciendo el brote y el genotipo causante. Si el brote se produce en un ámbito geográfico extenso y mal delimitado, se considera caso perteneciente al brote a todo caso que aparezca durante el período de circulación del virus causante del brote en dicho ámbito.

5. Medidas de control

5.1. Tipo de medida y ámbito de aplicación

La adopción precoz de las medidas de control es fundamental para prevenir la transmisión del virus a los contactos susceptibles. En general, éstas deben estar dirigidas específicamente al ámbito en el que se esté produciendo el brote y no al conjunto de la comunidad, ya que ni la susceptibilidad ni el riesgo de exposición se distribuyen de manera uniforme en la población, y los recursos disponibles para el control del brote son siempre limitados. El control de brotes en determinados colectivos con probabilidad de transmisión del virus particularmente elevada, tales como centros escolares o centros sanitarios, puede requerir estrategias de actuación específicas.

Las actividades de control deben ir dirigidas tanto a la fuente de infección como a los contactos susceptibles. Los casos deben ser sometidos a aislamiento respiratorio durante los 4 días posteriores a la aparición del exantema para impedir la transmisión. En los centros sanitarios será necesario disponer de un sistema capaz de detectar con rapidez los casos sospechosos que demanden asistencia, y garantizar la existencia de zonas específicas para un adecuado aislamiento. Sin embargo, debido a que el virus puede transmitirse hasta 4 días antes del inicio del exantema, la transmisión puede haberse producido ya

en el momento de la detección de los casos, por lo que la adopción de medidas de control sobre los contactos es fundamental. Por tanto, la principal estrategia para el control de los brotes de sarampión consiste en alcanzar un alto nivel de inmunidad en la población afectada. Los contactos susceptibles deberán recibir una dosis de vacuna triple vírica o de inmunoglobulina, dependiendo de su edad y del tiempo transcurrido desde su primer contacto con el caso.

5.2. Uso de vacuna e inmunoglobulina

La vacunación frente al sarampión de los contactos en las primeras 72 horas desde la exposición puede prevenir el desarrollo de la enfermedad clínica. Por ello, se debe comenzar a vacunar de inmediato, sin esperar a la confirmación del diagnóstico por parte del laboratorio. La administración de la vacuna triple vírica es preferible al uso de inmunoglobulina si el contacto es mayor de 5 meses de edad. La dosis administrada no se considerará válida para el cumplimiento del calendario vacunal si el contacto tiene entre 6 y 11 meses de edad. La vacunación está contraindicada en caso de alergia a algún componente de la vacuna, embarazo, padecimiento de enfermedad febril aguda grave, inmunodepresión y administración previa de inmunoglobulinas u otros productos sanguíneos en los últimos 5 ó 6 meses, según la dosis administrada (5 si la dosis de inmunoglobulina administrada fue 10 ml/Kg o menor y 6 si fue superior). Las personas revacunadas y las personas no vacunadas previamente que reciban su primera dosis durante el brote pueden ser readmitidas en la institución inmediatamente.

La administración de inmunoglobulina por vía intramuscular a los contactos susceptibles durante los seis días siguientes a la exposición puede modificar la evolución o prevenir la aparición del sarampión. Si se aplica adecuadamente es capaz de prevenir el sarampión en el 80% de la población, y en menos de un 5 % de los que enferman se genera un sarampión típico. La inmunoglobulina está indicada en los contactos con elevado riesgo de complicaciones, dentro de los que se incluyen los niños de edades comprendidas entre 6 y 11 meses en los que ha transcurrido entre 72 y 144 horas desde la exposición al caso, así como las mujeres embarazadas, inmunodeprimidos y personas susceptibles con contraindicaciones de vacunación. Los menores de 6 meses son normalmente inmunes por adquisición pasiva de anticuerpos maternos. Sin embargo, cuando se diagnostica un sarampión en la madre, estos niños deberán recibir inmunoglobulina, si están dentro de las 144 primeras horas postexposición. La dosis recomendada es de 0,25 ml/Kg de peso, dosis que se aumentará a 0,50 ml/Kg de peso en las personas inmunodeprimidas. Cualquier persona expuesta al sarampión sin evidencia de inmunidad y a la

que se administra inmunoglobulina, debe recibir posteriormente una dosis de vacuna triple vírica no antes de 5-6 meses desde la administración de la inmunoglobulina. No se administrará inmunoglobulina en aquellas personas que reciben tratamiento con inmunoglobulina intravenosa a intervalos regulares, y que recibieron la última dosis dentro de las 3 semanas previas a la exposición.

5.3. Exclusión del colectivo

Los contactos que no puedan ser vacunados por causas médicas o que rechacen la vacunación deberán ser excluidos de sus actividades habituales hasta pasados 21 días de la aparición del exantema del último caso.

La restricción de un evento u otras medidas de cuarentena no se recomiendan en general, ya que son difíciles de aplicar y pueden generar importantes disfunciones en las instituciones afectadas. Sólo en determinadas circunstancias pueden estar justificadas medidas de este tipo, tales como brotes en escuelas a las que acuden un gran número de personas que rechazan la vacunación.

5.4. Brotes de sarampión en centros escolares

En los centros de educación infantil se considerará contacto íntimo a cualquiera de los alumnos, cuidadores y profesores, excepto aquellos en los que se pueda asegurar que han realizado todas las actividades separadamente del caso índice. En los centros de Educación Primaria se limitará esa consideración a los miembros del mismo aula que el caso y a partir de Educación Secundaria sólo tendrán consideración de contactos íntimos aquellas personas expresamente señaladas por el caso con las que se relaciona habitualmente. En cualquier caso, se podrá extender la consideración de contacto íntimo a varias aulas, al ciclo educativo o a todo el colectivo escolar, en función de la situación epidemiológica de la población y del colectivo (nº de aulas afectadas, distribución de las aulas en el edificio, realización habitual de actividades comunes en lugares cerrados, etc.).

5.5. Brotes de sarampión en centros sanitarios

La identificación de contactos entre personas que trabajan en instituciones sanitarias debe llevarse a cabo entre todo trabajador que pueda haber tenido contacto personal con el caso (personal médico y de enfermería, voluntarios, técnicos, recepcionistas, etc). Los trabajadores de centros sanitarios en contacto con algún caso pueden ser clasificados como susceptibles atendiendo a criterios de edad más estrictos, de manera que se descarten como susceptibles sólo aquellos contactos cuya probabilidad de protección frente al virus por in-

munidad natural sea máxima. Puede ser recomendable la exclusión inicial de los trabajadores sanitarios clasificados inicialmente como contactos susceptibles y debe realizarse el cribado serológico de los mismos, con el fin de comprobar su estado serológico y readmitir inmediatamente a los que muestren protección serológica frente a la enfermedad. Esta medida estaría justificada para minimizar su efecto sobre el funcionamiento del centro, en ningún caso esta medida debe producir la demora de la vacunación por esperar los resultados serológicos.

5.6. Brotes de sarampión de ámbito comunitario

La extensión de las medidas de control a grupos de población más amplios puede estar justificada en determinadas circunstancias, como la aparición de casos vinculados dispersos en un territorio donde no es posible la delimitación de un ámbito específico. El ámbito de aplicación estará determinado por las características del brote. Así, si el brote está afectando a varias escuelas infantiles de un territorio, puede estar justificada la adopción de una estrategia de vacunación poblacional dirigida a toda la población infantil de dicho territorio.

6. Seguimiento y finalización del brote

La detección precoz de los casos juega un papel fundamental en el control de los brotes. Debe llevarse a cabo el seguimiento de los contactos durante los 18 días siguientes a la exposición, con el fin de detectar lo antes posible la aparición de nuevos casos y adoptar precozmente las medidas de control. Para ello es importante informar a los contactos, sus padres y/o a la persona responsable del colectivo donde se ha producido la transmisión sobre la importancia de notificar inmediatamente a la Red de Vigilancia la aparición de casos con síntomas sospechosos. Asimismo, la Red de Vigilancia deberá confirmar al final del seguimiento de cada caso que no se han producido casos adicionales. Se informará periódicamente a la red asistencial sobre la evolución del brote con el fin de que los médicos que atiendan casos con sintomatología compatible con sarampión incorporen esta enfermedad en el diagnóstico diferencial y la demora en la notificación de nuevos casos sea la menor posible. Se elaborarán informes periódicos para valorar la magnitud y características del brote a lo largo del tiempo y orientar el tipo y ámbito de aplicación de las medidas de control del mismo.

Las actividades de refuerzo de la vigilancia deberán mantenerse al menos durante un mes desde la aparición del último caso. Se elaborará un informe final donde figuren las principales características del brote (persona, lugar,

tiempo) y las medidas de control aplicadas, así como las recomendaciones que puedan derivarse del mismo.

7. Bibliografía

1. Health 21. The health for all policy framework for the WHO European Region. European Health for All Series, No.6. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1999. p. 43-54. Disponible en: http://www.euro.who.int/InformationSources/Publications/Catalogue/20010911_38
2. Progress towards elimination of measles and prevention of congenital rubella infection in the WHO European Region, 1990–2004. Wkly Epidemiol Rec. 2005; 80: 66-71. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2005/wer8008/en/index.html>
3. Eliminating measles and rubella and preventing congenital rubella infection. WHO European Region strategic plan, 2005-2010. WHO Regional Office for Europe; 2005. Disponible en: <http://www.euro.who.int/document/E87772.pdf>
4. De Serres G, Gay N J, Farrington C P. Epidemiology of transmissible diseases after elimination. Am J Epidemiol. 2000; 151: 1039-48.
5. Technical consultation on measles, rubella and congenital rubella syndrome surveillance, Copenhagen, Denmark, 12–13 April 2005. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2005. Disponible en: <http://www.euro.who.int/document/E86828.pdf>
6. Six C, Franke F, Mantey K, Zandotti C, Freymuth F, Wild F, Parent du Chatelet I, Malfait P. Measles outbreak in the Provence-Alpes-Côte D'Azur Region, France, January- July 2003. Euro Surveill. 2005; 10: 46-8.
7. Georgakopoulou T, Grylli C, Kalamara E, Katerelos P, Spala G, Panagiotopoulos T. Current measles outbreak in Greece. Euro Surveill. 2006; 11:E060223.2. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060223.asp#2>
8. Siedler A. Measles outbreaks in Hessen and Bavaria, Germany, 2005. Euro Surveill. 2005; 10: E050728.2. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2005/050728.asp#2>
9. Van Treeck U. Measles outbreak in Germany: over 1000 cases now reported in Nordrhein Westfalen. Euro Surveill. 2006; 11: E060511.1. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060511.asp#1>
10. NDSC. Measles:Increased Incidence in Ireland. EPI-Insight. 2004; 5: 4. Disponible en: <http://www.ndsc.ie/Publications/EPI-Insight/2004Issues/d1031.pdf>

11. Ciofi degli Atti ML, Filia A, Massari M, R Pizzuti, Nicoletti L, Argenzio A, et al. Assesment of measles incidente, masles-related complications and hospitalisation during an outbreak in a southern Italian region. *Vaccine*. 2006; 24: 1332-8.
12. Filia A, Curtale F, Kreidl P, Morosetti G, Nicoletti L, Perrelli F, et al. Cluster of measles cases in the Roma/Sinti population, Italy, June-September 2006. *Euro Surveill*. 2006; 11: E061012.2. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/061012.asp#2>
13. Mosquera MM, de Ory F, Gallardo V, Cuenca L, Morales M, Sánchez-Yedra W, et al. Evaluation of diagnostic markers for measles virus infection in the context of an outbreak in Spain. *J Clin Microbiol*. 2005; 43: 5117-21.
14. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Brote de sarampión del año 2006. Informe epidemiológico. Boletín Epidemiológico CM. 2006; 8. Disponible en: <http://www.madrid.org>
15. Measles outbreak in the Barcelona Region on Catalonia, Spain, October 2006 to February 2007. *Euro Surveill*. 2007; 12. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2007/070222.asp#2>
16. Muscat M, Christiansen A, Persson K, Plesner A, Böttiger B, Glismann S, et al. Measles outbreak in the Øresund region of Denmark and Sweden. *Euro Surveill*. 2006; 11: E060330.4. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060330.asp#4>
17. Stefanoff P, Czarkowski MP. Unexpected rise in measles incidence in Poland in 2006 may be related to Ukrainian outbreak. *Euro Surveill*. 2006; 11: E060629.3. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060629.asp#3>
18. Spika J, Aidyralieva C, Mukharskaya L, Kostyuchenko N, Mulders M, Lipskaya G, et al. Measles outbreak in the Ukraine, 2005-2006. *Euro Surveill*. 2006; 11:E060309.1. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060309.asp#1>
19. Weston KM, Dwyer DE, Ratnamohan M, McPhie K, Chan SW, Branley JM, et al. Commun Nosocomial and community transmission of measles virus genotype D8 imported by a returning traveller from Nepal. *Dis Intell*. 2006; 30: 358-65.
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Measles—United States, 2005. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2006; 55: 1348-51.
21. Rooney JA, Milton DJ, Hackler RL, Harris JH, Reynolds D, Tanner M, et al. The largest outbreak of measles in the United States during 1999: imported measles and pockets of susceptibility. *J Infect Dis*. 2004; 189 Suppl 1: S78-80.
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Measles outbreak associated with an imported case in an infant—Alabama, 2002. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2004; 53: 30-3.

23. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Measles outbreak in a boarding school—Pennsylvania, 2003. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2004; 53: 306-9.
24. Harpaz R, Papania MJ, McCauley MM, Redd SB. Has surveillance been adequate to detect endemic measles in the United States? *J Infect Dis*. 2004; 189 Suppl 1: S191-5.
25. Jansen VAA, Stollenwerk N, Jensen HR, Ramsay ME, Edmunds WJ, Rhodes CJ. Measles outbreak in a population with declining vaccine uptake. *Science*. 2003; 301: 804.
26. Van den Hof S, Meffre CMA, Conyn-van Spaendonck AE, Woonink F, Melker HE, Van Binnendijk RS. Measles outbreak in a Community with very low vaccine coverage, the Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2001; 7: 593-7.
27. Parker AA, Staggs W, Dayan GH, Ortega-Sanchez IR, Rota PA, Lowe L, et al. Implications of a 2005 measles outbreak in Indiana for sustained elimination of measles in the United States. *N Engl J Med*. 2006; 355: 447-55.
28. Zandotti C, Jeanter D, Lambert F, Waku-Kouomouo D, Wild F, Freymuth F, et al. Re-emergence of measles among young adults in Marsella, France. *Eur J Epidemiol*. 2004; 19:891-3.
29. Ehresmann KR, Crouch N, Henry PM, Hunt JM, Habedank TL, Bowman R, et al. An outbreak of measles among unvaccinated young adults and measles seroprevalence study: implications for measles outbreak control in adult populations. *J Infect Dis*. 2004; 189 Suppl 1: S104-7.
30. Muller CP. Measles elimination: old and new challenges? *Vaccine*. 2001; 19: 2258-61.
31. Perucha M, Ramalle-Gómara E, Lezaun ME, Blanco A, Quiñones C, Blasco M, et al. A measles outbreak in children under 15 months of age in La Rioja, Spain, 2005-2006. *Euro Surveill*. 2006; 11. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/em/v11n10/1110-222.asp>
32. Filia A, Brenna A, Panà A, Cavallaro GM, Massari M, Ciofi degli Atti ML. Health burden and economic impact of measles-related hospitalizations in Italy in 2002-2003. *BMC Public Health*. 2007; 7: 169.
33. Samoilovich EO, Yermalovich MA, Semeiko GV, Svirchevskaya EI, Rimzha MI, Titov LP. Outbreak of measles in Belarus, January-June 2006. *Euro Surveill*. 2006; 11: 060727. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060727.asp#3>

CAPÍTULO 9

Epidemiología Molecular del sarampión

María del Mar Mosquera Gutiérrez. *Unidad de Aislamiento y Detección de Virus, Servicio de Microbiología Diagnóstica, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III.*

Juan Emilio Echevarría Mayo. *Unidad de Aislamiento y Detección de Virus, Servicio de Microbiología Diagnóstica, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III.*

1. Introducción

El sarampión sigue siendo una causa importante de mortalidad infantil en el mundo, sobre todo en países en vías de desarrollo, a pesar de que la mortalidad por sarampión disminuyó un 68% en todo el mundo entre 2000 y 2006 (de 757.000 muertes estimadas en 2000 a 242.000 en 2006). Esta disminución ha ocurrido principalmente en África¹.

Cuando la incidencia de sarampión y rubéola es baja, como ocurre en muchos países desarrollados o con un avanzado programa de control o eliminación, el valor predictivo positivo para el reconocimiento clínico de un caso es bajo. Por esta razón es necesaria una vigilancia de cada caso basada en diagnóstico de laboratorio usando la detección de IgM, complementada con detección de genoma en muestras apropiadas, como orina y exudado faríngeo².

El grupo global de laboratorios de sarampión y rubéola de la OMS, LabNet, se formó para proporcionar pruebas estandarizadas para la detección de ambos virus, una estructura informativa y un programa global de garantía de calidad de los laboratorios³.

Aunque el virus del sarampión (VS) presenta solamente un serotipo, gracias a la caracterización genética del virus salvaje se han identificado hasta ahora 23 genotipos que presentan inmunidad cruzada entre todos ellos, es decir, que los anticuerpos generados tras la infección por un genotipo determinado neutralizan in vitro y protegen frente a infecciones posteriores por cualquiera de los otros, razón por la que hablamos de un solo serotipo. Ninguno de estos genotipos se ha asociado con diferencias en la gravedad de la enfermedad, probabilidad de desarrollar secuelas graves, como panencefalitis esclerosante subaguda (PEES), o encefalitis con cuerpos de inclusión, o variabilidad en la sensibilidad del diagnóstico de laboratorio. Por otro lado, algunos de ellos tie-

nen una distribución geográfica determinada, constituyendo herramientas epidemiológicas muy útiles para la caracterización de brotes y el establecimiento de modelos de circulación epidemiológica.

En 1998, la OMS publicó las primeras instrucciones para el desarrollo de una nomenclatura uniforme de las cepas salvajes del VS⁴, que se fue actualizando en sus recomendaciones publicadas en los años 2001⁵ y 2003⁶. Siguiendo la estandarización de la nomenclatura realizada por la OMS, se han designado secuencias de referencia para cada uno de los 23 genotipos del VS que se han publicado en las bases de datos públicas de genomas, como GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) (Tabla 9.1)⁷. Según dichas recomendaciones la secuencia mínima para determinar el genotipo de una cepa son los 450 nucleótidos que codifican los 150 aminoácidos del extremo carboxilo de la nucleoproteína (N), cuya variabilidad nucleotídica puede ser mayor del 12% entre distintos virus de tipo salvaje, aunque el significado biológico de esta variabilidad no está claro. El genotipo de una cepa problema se asigna por comparación mediante programas informáticos adecuados al de la secuencia de referencia más próxima, dentro de unos límites mínimos de similitud. Para el caso de que no se identifique adecuadamente con ninguna, la OMS también ha proporcionado pautas para la descripción de un nuevo genotipo:

- a) Debe obtenerse no sólo la secuencia de los 450 nucleótidos del gen N sino también la secuencia completa del gen H, que codifica la hemaglutinina.
- b) La divergencia nucleotídica mínima con la secuencia más cercana debe ser 2,5% en el caso de la zona variable de N y 2,0% para el gen H.
- c) Los árboles filogenéticos obtenidos para ambos genes, N y H, deben ser similares usando al menos dos protocolos analíticos diferentes.
- d) Un nuevo genotipo debe basarse en una serie de aislamientos virales o muestras más que en una sola.
- e) Debe obtenerse al menos un aislamiento viral y debe estar disponible una secuencia de referencia.
- f) Debe de ser útil desde un punto de vista epidemiológico, es decir, el nuevo genotipo debería incrementar la posibilidad de identificar la fuente de infección o de trazar la cadena de transmisión⁸.

En una determinada región, un genotipo se considera endémico si se encuentra durante un periodo de tiempo largo de forma más o menos continua, mientras que si se encuentran distintos genotipos asociados con brotes limitados y/o casos esporádicos, es probable que sea resultado de importaciones más que de virus endémicos circulantes⁹. Por otra parte, en países con circulación endémica sostenida en el tiempo coexisten muchos linajes del mismo genotipo, mientras que en situación de brote epidémico la diversidad dentro del mismo genotipo disminuye¹⁰.

2. Metodología de la caracterización vírica

Según las recomendaciones comentadas de la OMS, se debe secuenciar una cantidad mínima de nucleótidos dentro de la región hipervariable del gen N para determinar el genotipo del virus. Para ello, en primer lugar, hay que realizar la amplificación de un fragmento genómico que contenga dicha región mediante RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa precedida de retro-transcripción). Esto se puede llevar a cabo bien sobre una cepa aislada en líneas celulares adecuadas, como B95a (células linfoides de mono tití) o Vero/hSLAM (células de riñón de mono verde africano con receptor CD150 o SLAM); o bien directamente sobre la muestra clínica. Evidentemente, la obtención del aislamiento, además de ser menos sensible que la detección directa sobre muestra por medio de PCR, conlleva invertir más tiempo en la obtención de la cepa. Las muestras clínicas más adecuadas son exudado faríngeo y orina, ya que el genoma vírico es detectable en suero por PCR en un período de tiempo muy corto, por lo que en la práctica el rendimiento es muy bajo. Por tanto, si se quiere garantizar el genotipado, no se debe limitar la toma de muestras al suero y ha de complementarse con orina y exudado faríngeo. Sin embargo, tampoco ha de renunciarse a intentarlo en los casos en los que solo se disponga de sueros y no sea posible recoger muestras adecuadas de nuevos casos del mismo brote. Una vez obtenido el fragmento se procede a su secuenciación para poder así comparar dicha secuencia, por medio de programas informáticos de análisis filogenético adecuados, con las cepas de referencia de la OMS (Tabla 9.1) obtenidas en la base de datos de GenBank. Una vez conocido el genotipo, la comparación con el resto de las secuencias del mismo genotipo disponibles en las bases de datos públicas resulta de gran utilidad para el establecimiento del origen geográfico del brote, el seguimiento de la transmisión dentro de un brote, o incluso entre brotes o casos ocurridos en diferentes países, ya que es posible apreciar cierta variabilidad genética entre cepas de un mismo genotipo.

El Plan Nacional de Eliminación del Sarampión en España dispone de una red nacional de laboratorios. El Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III (CNM) es su Laboratorio Nacional de Referencia, coordinando la Red y complementando las diferentes capacidades de los laboratorios regionales, de tal forma que se asegure que todos los casos puedan ser diagnosticados por todas las herramientas metodológicas disponibles y caracterizados genotípicamente. En el Laboratorio del CNM los sueros se estudian para detección de IgM frente a VS, virus de la rubéola y parvovirus B19 y todas las muestras para detección de genomas de estos tres mismos virus mediante una RT-PCR múltiple¹¹. En todas las muestras positivas para VS por esta última técnica, se amplifica posteriormente otro fragmento que contiene la re-

Tabla 9.1.— *Cepas de referencia de genotipos de VS, 2005*

Genotipo	Actividad ^a	Cepa referencia	Acceso gen H ^b	Acceso gen N ^b
A	Activo	Edmonston-wt.USA/54	U03669	U01987
B1	Inactivo	Yaounde.CAE/12.83 “Y-14”	AF079552	U01998
B2	Activo	Libreville.GAB/84 “R-96”	AF079551	U01994
B3	Activo	New York.USA/94	L46752	L46753
		Ibadan.NIE/97/1	AJ239133	AJ232203
C1	Activo	Tokio.JPN/84/K	AY047365	AY043459
C2	Activo	Maryland.USA/77 “JM”	M81898	M89921
		Erlangen.DEU/90 “WTF”	Z80808	X84872
D1	Inactivo	Bristol.UNK/74 (MVP)	Z80805	D01005
D2	Activo	Johannesburg.SOA/88/1	AF085198	U64582
D3	Activo	Illinois.USA/89/1 “Chicago-1”	M81895	U01977
D4	Activo	Montreal.CAN/89	AF079554	U01976
D5	Activo	Palau.BLA/93	L46757	L46758
		Bangkok.THA/93/1	AF009575	AF079555
D6	Activo	New Jersey.USA/94/1	L46749	L46750
D7	Activo	Victoria.AUS/16.85	AF247202	AF243450
		Illinois.USA/50.99	AY043461	AY037020
D8	Activo	Manchester.UNK/30.94	U29285	AF280803
D9	Activo	Victoria.AUS/12.99	AY127853	AF481485
D10	Activo	Kampala.UGA/51.00/1	AY923213	AY923185
E	Inactivo	Goettingen.DEU/71 “Braxator”	Z80797	X84879
F	Inactivo	MVs/Madrid.SPA/94 SSPE	Z80830	X84865
G1	Inactivo	Berkeley.USA/83	AF079553	U01974
G2	Activo	Amsterdam.NET/49.97	AF171231	AF171232
G3	Activo	Gresik.INO/17.02	AY184218	AY184217
H1	Activo	Hunan.CHN/93/7	AF045201	AF045212
H2	Activo	Beijing.CHN/94/1	AF045203	AF045217

^aGenotipos activos son los que han sido aislados en los últimos 15 años.

^bSecuencias disponibles en GenBank.

gión recomendada por la OMS para genotipado¹². Una vez obtenido este fragmento de 700 nucleótidos se purifica por medio de precipitación con acetato de amonio y posterior precipitación con isopropanol y etanol. La reacción de secuenciación se lleva a cabo en ambas cadenas de ADN, y posteriormente se determina la secuencia nucleotídica por medio de un secuenciador automático, ABI PRISM 3700 (Applied Biosystems, Foster City, CA, EEUU).

Se utilizan programas como Clustal X (EMBL, Heidelberg, Alemania. Mayo 1994), MACAW (NCBI, Bethesda, Maryland. Enero 1995) o MegAlign (paquete informático DNASTAR) para el alineamiento o comparación de la secuencia problema (solamente los 456 nucleótidos del extremo 3' del gen N) con las de referencia, y el programa Mega 3.1 (S. Kumar, K. Tamura, M. Nei) para obtener árboles filogenéticos basados en distancia entre secuencias usando el método Neighbor-Joining Kimura 2p con 1000 replicaciones. El resultado es un árbol en cuyos nodos aparece un valor llamado de "bootstrapping" que indica el porcentaje de veces en que dos secuencias aparecerían juntas en el diagrama (ver Figura 9.1) y nos da idea del soporte estadístico de la asignación de genotipo.

3. Epidemiología molecular del sarampión en el mundo

Aunque la vigilancia virológica de VS todavía es incompleta, se puede observar una distribución global de genotipos (Figura 9.2). Los datos obtenidos de dicha vigilancia virológica, cuando se contrastan con datos epidemiológicos estándar, pueden ayudar a documentar las cadenas de transmisión y la clasificación de cada caso. Asimismo, también ayudan a documentar la eliminación de la transmisión endémica y por ello proporcionan los medios para medir la efectividad de los programas de control¹³.

La caracterización molecular rutinaria de VS salvaje se inició en respuesta a la reaparición de la enfermedad a finales de los 80 y a la actual disponibilidad de técnicas sensibles, como la RT-PCR y la secuenciación automática, para la investigación del genoma viral.

Antes de la difusión del uso de la vacuna de sarampión se detectaron los genotipos A, C1 y D1. El análisis de secuencias obtenidas de casos de PEES, resultantes de infección primaria ocurrida en los años 50 y 60, dieron lugar a la detección de genotipos C1, D1, E y F. Sin embargo, no existe ninguna evidencia de que un determinado genotipo tenga mayor probabilidad de causar esta enfermedad, sino que es el reflejo de los esfuerzos hechos en esos años por estudiarla. El análisis retrospectivo de las secuencias de aislados de los años 70 demostró la detección continua de los genotipos C1 y D1 y las primeras detecciones de los genotipos C2, D2, D4, E y F. En los 80 y 90 se detectaron el res-

Figura 9.1
Genotipos encontrados en España, 2001-2006

Árbol filogenético que contiene todas las muestras secuenciadas en el CNM. En color azul se indican las cepas de referencia de cada genotipo designadas por la OMS. El nombre de las cepas españolas está formado por un número de protocolo acabado en las dos últimas cifras del año en que se detectó más el nombre de la localidad y/o provincia en que se detectó.

Figura 9.2

Distribución de genotipos del VS, 1995-2006



El sarampión ha sido eliminado del continente americano y Australia (no mostrado en la figura), aunque se han detectado múltiples casos importados. Países coloreados en: Gris: Países que informan de los genotipos encontrados. Blanco: Países que no informan.

Fuente: WHO, 2006¹³.

to de los 23 genotipos; sin embargo algunos (B1, D1, E, F y G1) no se han detectado en los últimos 15 años, considerándose, por tanto, inactivos.

El genotipo A se ha encontrado en casos agudos de sarampión en América del Norte y Sudamérica, China, Japón, Europa del Este, Finlandia y el Reino Unido en los últimos 40 años. Las vacunas disponibles actualmente provienen de cepas antiguas de este genotipo. Sin embargo, en el futuro la detección de este genotipo en asociación con casos agudos de la enfermedad necesitará un estudio profundo que implique una información más amplia sobre el genoma detectado, tanto desde muestra como a partir de su correspondiente aislamiento, con el fin de determinar con seguridad que se trata de virus vacunal.

El genotipo B2 previamente considerado inactivo se ha detectado recientemente en Sudáfrica (2002) y Angola (2003). El B3 es el genotipo endémico del África Central y Occidental y ha sido importado a numerosos países incluyendo Alemania, EEUU, España, Dinamarca, Francia o Suecia.

El último brote producido por el genotipo C1 tuvo lugar a principios de los 90 en Argentina. El genotipo C2 ha circulado por Europa, donde ha sido endémico hasta 2001 en Francia, Italia y Alemania. También se ha identificado en Australia en 1990 y 1991, en Marruecos en los años 1998 y 1999 y en España.

El genotipo D1 se mantuvo como endémico en Australia en la era prevacunal y también se detectó en el Reino Unido antes de la introducción de la vacuna, pero no se ha vuelto a encontrar desde 1986. El genotipo D2 ha sido endémico en el sur de África desde finales de los 70 hasta el año 2000, provocando también un brote importante en Irlanda en 1999-2000. El genotipo D3 es endémico en Papúa Nueva Guinea, y posiblemente en Filipinas, dadas las importaciones a EEUU relacionadas con las islas Filipinas. El genotipo D4 está ampliamente distribuido y se ha asociado con múltiples brotes en el subcontinente indio, África del Este y Sur y con un brote en Québec (Canadá) en 1989. Recientemente este genotipo se ha encontrado en varios países europeos, como Alemania (2005 y 2006), Croacia (2003-2004), Dinamarca (2006), Francia (2006), Italia (2006), Rumania (2004-2007) y Rusia (2000-2006); y países asiáticos como Siria e Irán en 2003, o en las Islas Oceánicas de la India (Mayotte (2005-2006) y Seychelles (2006)). Los genotipos D2 y D4 han cocirculado en el sur de África desde principios de los 70 hasta finales de los 90. El genotipo D5 es endémico en Camboya. El D6 se ha difundido ampliamente en Europa y quizás fuera endémico del continente, junto con el C2 desde los 90. Actualmente el genotipo D6 es endémico en Turquía y la Federación Rusa. El genotipo D7 circuló en Reino Unido y Australia durante los 80, y más recientemente se ha encontrado en varios países europeos como Alemania (2000-2001), Bielorrusia (2003), España (2001-2003), Italia (2002) y Suecia. El genotipo D8 parece cocircular con el D4 en el subcontinente indio y en Etiopía. El genotipo D9, descrito por primera vez después de su importación a Australia desde Indonesia (Bali) en 1999, se aisló durante el brote de Colombia y Venezuela en 2000-2001 y se asoció con un brote en Japón en 2004. El genotipo D10 se describió por primera vez en brotes ocurridos en Uganda en 2000-2002.

El grupo monofilético G se dividió en tres genotipos de los cuales el original, G1, no se ha detectado desde 1983; y los otros dos (G2 y G3) se han asociado con cadenas de transmisión e importaciones de Indonesia y Malasia.

El grupo H contiene dos genotipos que predominan en Asia. El genotipo H1 se detecta como endémico en China dividido en dos clusters que circulan por todo el país; además se detectaron en la epidemia de Corea de 2000-2001 y desde el 2000 es el genotipo predominante en Japón. También se ha comprobado su circulación en Mongolia. El genotipo H2, descrito primero en China, se ha asociado recientemente con importaciones desde Vietnam.

Por tanto, algunos genotipos de VS están relacionados con una región geográfica particular mientras que otros se distribuyen más ampliamente. Así, el grupo B predomina en África Central y Subsahariana, el grupo G en el sudeste de Asia, y el grupo H en China y sudeste de Asia. El grupo D, sin embargo, está más distribuido y se encuentra en África del Este, partes de Europa y el subcontinente indio¹⁰.

4. Epidemiología molecular del sarampión en Europa

En lo que respecta a la Región Europea de la OMS, en 2002 se desarrolló e implantó el *Plan estratégico para sarampión e infección congénita por rubéola*, que propone la interrupción de la transmisión de VS salvaje y la reducción de la incidencia del síndrome de rubéola congénita (SRC) a <1/100.000 nacidos vivos para el año 2010.

La implantación de dicho Plan ha tenido un gran impacto en la circulación epidemiológica del VS, lo que se refleja en su epidemiología molecular.

En los años anteriores a la generalización del uso de la vacuna y hasta el año 2005, no existe una información conjunta de los genotipos circulantes en Europa relacionando la aparición del mismo genotipo en distintos lugares del continente. La información publicada en un primer momento resulta confusa debido a la inexistencia, hasta 1998, de una nomenclatura estandarizada. De los documentos encontrados en bases de datos se pueden sacar apenas un par de conclusiones. Entre los años 60 y finales de los 90 se detectó el genotipo A en la antigua Checoslovaquia, Finlandia, Rusia y Dinamarca. En 2001-2002 se encuentra el genotipo A en Bielorrusia. Puesto que todas las vacunas usadas pertenecen a este genotipo, es necesario el estudio de al menos la secuencia completa del gen de la hemaglutinina (H) para definir estos hallazgos como virus salvaje o vacunal.

Durante los años 90 se detectan, aparentemente en toda Europa, dos genotipos principalmente, C2 y D6. Estos genotipos en algunos países han sido endémicos, como ocurrió en Alemania, al menos hasta 2001, en que se produjo un reemplazo brusco debido al genotipo D7. Entre los países en que se detecta C2 en los 90 se encuentran la antigua Checoslovaquia, Dinamarca, Luxemburgo, Holanda, Reino Unido y España; mientras que el genotipo D6 se detectó en Reino Unido, Rusia, Bielorrusia, Turquía, Italia, Polonia, Luxemburgo, Dinamarca y España.

Otros genotipos detectados en años previos al 2005 son D4 en Rusia, Croacia, Alemania y Dinamarca; H1 en Rusia y Alemania; D8 en Suiza; B3 en Alemania y España; D5 en Suiza y Alemania; G2 en Alemania; D2 en un brote importado en Irlanda, y D3 en Dinamarca.

El primer estudio conjunto a nivel europeo sobre circulación de genotipos abarca el período 2005-2006¹⁴. En este estudio se identificaron 9 genotipos de VS en la Región Europea de la OMS. Las epidemias con mayor número de casos se asociaron con los genotipos D4, D6 y B3, mientras que los brotes y casos esporádicos restantes se produjeron por los genotipos B2, D5, D8, D9, G2 y H1. Como se ha mencionado, los VS de genotipo D6 se han detectado en distintos países de Europa desde principio de los años 90. Durante 2005-2006 este genotipo se encontró en 17 de 53 países en la Región. La diversidad de estas secuencias es relativamente baja, con una distancia genética máxima de 7 nucleótidos en la región hipervariable del gen N. Dos variantes principales, D6-2000 y D6-2005, con una sola mutación nucleotídica, dieron lugar a la mayoría de casos de este genotipo.

La variedad D6-2000 se localizó predominantemente en la Federación Rusa durante 2005 y principios de 2006, y también se encontró en Kazajstán (2006) y Uzbekistán (2006). Además esta variante causó brotes en Alemania (Baviera, marzo 2005-julio 2005) y Grecia (septiembre 2005-mayo 2006) y casos esporádicos en Dinamarca en 2005, Israel en 2005, y Suiza en 2006.

La variante D6-2005 causó el brote de más de 45.000 casos de Ucrania, ocurrido durante el último cuarto del 2005 hasta octubre de 2006. Fue identificado en primera instancia en Rusia en el último cuarto del 2005, y también se detectó en Azerbaiyán durante el primer cuarto del 2006. Varios brotes y casos esporádicos del año 2006 se han relacionado epidemiológicamente con Ucrania. Múltiples importaciones desde Ucrania dieron lugar a pequeños brotes y casos esporádicos en Bielorrusia entre enero y septiembre de 2006, a un pequeño brote en Estonia en marzo de 2006, y a dos casos esporádicos en Letonia y Bulgaria en abril y julio del 2006. Esta misma secuencia se encontró en un brote en España (La Rioja) y dos casos en Madrid y Valencia. En Alemania esta variante ucraniana causó un brote importante en Renania Septentrional-Westfalia y un pequeño brote en Berlín. En el Reino Unido se asoció un brote de D6-2005 a una importación desde Italia, aunque en este país no se ha detectado.

Aparte de estas dos variantes se han dado casos por variantes diferentes de D6 en Grecia, Alemania y Luxemburgo, cuyo origen no se pudo determinar, y en España (importado de Alemania).

El genotipo D4 tiene una distribución geográfica muy amplia en todos los continentes. Como se ha comentado, todavía es endémico en el subcontinente indio y en el Sur y Este de África, y antes del 2005 se identificó repetidamente en la Región Oriental del Mediterráneo definida por la OMS, al igual que en brotes y casos esporádicos de Alemania, Turquía, España, el Reino Unido, Croacia y Rusia. Durante los años 2005 y 2006 se han identificado 4 grupos distintos en Europa.

El grupo 1 incluye un importante brote en Rumania con 8000 casos que comenzó en diciembre de 2004 y continuó hasta principios de 2007. Este brote se inició en miembros de las comunidades Roma y Sinti antes de extenderse a la población general. Secuencias que difieren en ≤ 2 nucleótidos se detectaron también en Bosnia-Herzegovina, Francia, Alemania, Italia, Portugal, Serbia, España, Suiza y Reino Unido, entre 2005 y principios de 2007. La fuente del D4 de Rumania no se pudo identificar, pero la homogeneidad de las secuencias y el gran número de individuos susceptibles indica que se importó de otro país.

El grupo 2 incluye secuencias encontradas en Reino Unido y España y presentan tan sólo una o dos mutaciones comparadas con secuencias de Kenia del 2002 y Etiopía del 2003, lo cual sugiere un origen en el Este de África.

El grupo 3 de genotipo D4 incluye secuencias halladas en brotes y casos esporádicos en el Reino Unido durante 2005-2006, y en Grecia, Albania y Dinamarca. La gran variedad de las secuencias encontrada en este grupo sugiere múltiples orígenes, aunque tres cepas del Reino Unido y las de Dinamarca presentaron un vínculo epidemiológico con Pakistán. Curiosamente, se identificaron dos genotipos, D4 y D6, en el curso de lo que parecía un único brote en el sur de Grecia (enero a agosto de 2006).

Un grupo de secuencias encontradas en Alemania y Dinamarca entre febrero y abril de 2006 en forma de brotes diferentes y casos esporádicos se unen en un cuarto grupo sin que pudieran vincularse epidemiológicamente entre ellos. El virus danés fue importado del Líbano, lo cual concuerda con los aislamientos de una secuencia similar en Israel en 2004. Gracias al análisis filogenético se pudo observar una gran similitud (1-2 nucleótidos de diferencia) con secuencias de Etiopía del año 2003 y Sudán del 2004. Otra variante se detectó en la Toscana (Italia) en enero-mayo del 2006 y fue importado de India. Por otra parte este virus difería en sólo 3 nucleótidos del que se encontró en Polonia entre enero y mayo 2006, lo cual no concuerda con el vínculo epidemiológico atribuido a Ucrania.

En lo que se refiere al genotipo B3, en Europa se ha descrito de forma esporádica antes del 2005, un brote en Almería en 2003 importado de Argelia, y dos casos esporádicos en el este de Alemania en 2000. Sin embargo, en el período 2005-2006 este genotipo se detectó en ocho países europeos en asociación con brotes de distintas dimensiones, con un máximo de distancia genética de 13 nucleótidos entre las secuencias analizadas. Se ha encontrado en un caso esporádico en Holanda que estuvo en contacto con un paciente procedente de Kenia en un aeropuerto de EEUU. También se produjeron brotes en Alemania (Baden-Württemberg, enero-abril 2006) y en Reino Unido (junio 2006) de origen desconocido, aunque se sospecha que se produjeron por transmisión dentro de Europa. La misma variante que produjo el brote de Reino Unido fue importada a España dando lugar a dos brotes. Una segunda

variante de genotipo B3, cuyo origen no se pudo identificar, se detectó en Dinamarca, Suecia y España comprobándose que la secuencia no europea más cercana se había detectado en Nigeria en 2004. Por otro lado, se encontró una tercera variante tanto en Albania como Italia. En un período de tres semanas del año 2005 se encontraron en Francia dos cepas significativamente diferentes que se agruparon con virus procedentes de Camerún y Guinea Ecuatorial o la República Democrática del Congo respectivamente. También se encontró un caso esporádico de B3 en Suiza en 2006. Las distancias genéticas entre todas estas variantes sugieren múltiples importaciones independientes, probablemente del África subsahariana.

Durante 2005-2006 se encontraron nueve de los 17 genotipos activos en distintos brotes y casos esporádicos en toda la Región Europa de la OMS. Las principales epidemias fueron causadas por distintas variantes de los genotipos D4, D5 y B3. Los brotes con el mayor número de casos se produjeron en Ucrania (D6, > 45.000 casos), Rumania (D4, >8.000 casos), Alemania (D6, >1.700 casos) y Rusia (D6, >1.100 casos). Diversas epidemias que implicaron entre 100 y 500 pacientes se produjeron en el Reino Unido (B3), España (B3 y D4), Alemania (D4, D6 y B3), Italia (D4), Bielorrusia (D6) y Grecia (D6, D4). Brotes más pequeños y casos esporádicos fueron causados además por los genotipos B2, D5, D8, D9, H1 y G3.

Como se puede deducir, con el establecimiento de planes de eliminación de sarampión en Europa se ha producido un aumento considerable en la diversidad de los genotipos encontrados en un mismo país o zona, como ha ocurrido en el Reino Unido, Alemania o España. Esta variedad se debe principalmente al incremento de las importaciones desde países donde el VS sigue siendo endémico, como África y sudeste de Asia, y a la circulación de esos genotipos importados dentro del continente europeo, como ha ocurrido con D4 y B3. La expansión de brotes importados implica a individuos no vacunados por distintas causas, como pueden ser la edad (menores de 15 meses), individuos con una sola dosis de vacuna, individuos pertenecientes al grupo de edad que no ha sido vacunado ni ha estado en contacto con el virus salvaje, o individuos pertenecientes a grupos de difícil vacunación debido a sus costumbres o creencias.

Por otro lado, la diversidad genética dentro de un mismo genotipo, como en el caso de D6, en el periodo 2005-2006 fue mucho más baja que durante los 90 y principios de los años 2000. Esto sugiere que la mejora de la vacunación ha reducido en gran medida la circulación simultánea de variantes altamente divergentes de D6 en Europa provenientes de la evolución temporal a partir de un ancestro común, sustituyendo la circulación continua del virus a brotes importados de mayor o menor tamaño, pero demasiado cortos como para generar diversidad.

Por otra parte, es de destacar que la elevada diversidad genética es también característica de múltiples importaciones. Antes de 2005 las cepas de B3 se habían encontrado esporádicamente fuera de África. La diversidad de las secuencias de B3 encontradas en Europa durante 2005-2006 sugiere que cada una fue directa o indirectamente importada del África subsahariana, donde es un genotipo endémico. Mientras algunos países informaron de brotes causados por una sola cepa, otros experimentaron epidemias que fueron causadas por múltiples importaciones de cepas no relacionadas.

La cocirculación de diferentes genotipos durante lo que parecía un único brote se ha identificado en Grecia, Italia y Alemania. Todo esto resalta la importancia del genotipado del VS durante distintas fases de un brote presumiblemente único. Por otro lado, el genotipado solo puede no ser suficiente para distinguir vínculos entre los brotes causados por múltiples importaciones. Investigaciones epidemiológicas en Bielorrusia revelaron múltiples importaciones desde Ucrania, causantes de diferentes brotes no relacionados, y casos esporádicos en los que se encontraron variantes de D6 idénticas o muy similares¹⁴.

5. Epidemiología molecular del sarampión en España

Las primeras secuencias de VS publicadas en España se encontraron en pacientes afectados de PEES que habían contraído el sarampión en los años 60 y pertenecían al genotipo F, hoy inactivo. Se piensa que aproximadamente de 1970 a 1979 el genotipo circulante era C1. Posteriormente el genotipo C2 predominó en 1992 y 1993 pero fue reemplazado por D6 en 1998, que circulaba en España desde el otoño de 1993 hasta 1997. Este patrón es típico de países con circulación de VS endémica y una alta incidencia de sarampión^{12,15}. A partir de la instauración de la vacunación y con el aumento gradual de la cobertura vacunal el número de casos ha disminuido considerablemente, hasta alcanzar una incidencia de 0,16 por 100.000 habitantes en el año 2002. Como consecuencia, los patrones de circulación del virus cambiaron tal y como se observó después de la implantación del Plan de Eliminación del Sarampión en nuestro país en el año 2001.

Desde el año 2001 hasta el 2003 (Tabla 9.2) se detectó tanto en forma de brotes como de casos esporádicos el genotipo D7 que circulaba en el resto de Europa en la misma época. En este mismo período se detectaron otros genotipos, como B3, C2, D3, D4 y H1 en casos esporádicos de origen importado o desconocido. En el año 2003 se produjeron brotes debidos a los genotipos D8 en la Comunidad Valenciana y C2 en Castilla-La Mancha con un número bajo de casos. Sin embargo, el brote más significativo de este periodo fue debido a genotipo B3 y se produjo en la provincia de Almería (Andalucía), con un

Tabla 9.2.— *Genotipos de VS en España, 2001-2007*

CCAA	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
C. Madrid	B3(GEc)	C2(Desc)	C2(MAR) D7(Desc)	C2 (Desc)	D4(GBR)	B3(GBR) B3(ETI, MAR) D6(UCR) A	
I. Baleares	D7(Desc) A, H1(CHI)			D4(Desc)			
C. Valenciana		D7(RUM?) D4(UCR)	D8(Desc) D7(Desc)	C2(Desc)		B3(Mad) D6 (UCR) D4(Desc)	
Extremadura		A		H1(CHI)			
Andalucía			B3(ARG) A C2(MAR) D7(Desc)	A	D8(Desc)	B3(Desc)	
I. Canarias		D7(ALE)		C2(Desc)	H1(Desc)	B3(SUI-GBR) D6(ALE)	
Cataluña			C2 (Desc) D3(Desc)	C2 (Desc) D5(TAI, ECU)	D4(RUM)	D4 (ITA) D4(RUM)	D4(ITA)
Cantabria				C2(Desc)		B3(Mad)	
Murcia			B3(ARG)				
Castilla-La Mancha			C2(Desc)				
La Rioja						D6(Desc)	
Castilla y León							D4 (Bcn)

Los genotipos en color azul se refieren a casos esporádicos mientras que los de color negro indican brotes. GEc: Guinea Ecuatorial, Desc: Desconocido, CHI: China, RUM: Rumania, UCR: Ucrania, ALE: Alemania, MAR: Marruecos, ARG: Argelia, TAI: Tailandia, ECU: Ecuador, GBR: Gran Bretaña, ETI: Etiopía, Mad: Madrid, SUI: Suiza, ITA: Italia, Bcn: Barcelona.

número de casos que contribuyó en gran medida a la elevación de la incidencia hasta 0,62 por 100.000 habitantes en el año 2003. En este brote el genotipado permitió identificar el caso índice a través de un suero conservado en un hospital de Almería, procedente de un paciente que había estado ingresado por un sarampión semanas antes y que presentaba la misma variante de genotipo B3 que los pacientes del brote. Dicho paciente resultó ser un marinero que había llegado a Almería procedente de un puerto argelino días antes del ingreso.

En los años 2004 y 2005 la incidencia de sarampión alcanzó el valor más bajo en la historia de la enfermedad en España, 0,06 y 0,05 por 100.000 ha-

bitantes respectivamente. Durante ambos años se produjeron casos esporádicos debidos a los genotipos A, C2, D3, D4 y H1 (Tabla 9.2). Los brotes detectados en el año 2004 se debieron al genotipo D4, uno ocurrido en las Islas Baleares (con origen desconocido), y otro debido al genotipo D5 en Barcelona (importado de Tailandia). En el año 2005 se produjeron también dos brotes con un número pequeño de casos debidos al genotipo D8 en Andalucía de origen desconocido, y al D4 en Cataluña importado de Rumania donde este genotipo produjo un enorme brote entre diciembre de 2004 hasta principios de 2007.

En el año 2006 se produjeron varios brotes, dos de ellos con más de 100 casos, que provocaron un aumento de la incidencia hasta el 0,83 por 100.000 habitantes (Tabla 9.2). A principios del año, aunque había comenzado en diciembre del 2005, se detectó un brote en Logroño con 18 casos confirmados, producido por el genotipo D6 cuyo vínculo epidemiológico no se pudo establecer¹⁶. Sin embargo, la comparación de las secuencias indica una gran similitud con la principal secuencia de D6 que circulaba en Ucrania durante el último cuarto del año 2005 hasta octubre de 2006, produciendo más de 45.000 casos y exportando dicho genotipo a varios países europeos. El segundo brote importante lo inició a principios de año el genotipo B3 en la Comunidad de Madrid con 174 casos confirmados¹⁷. El caso índice procedía del Reino Unido donde existía un brote, y sus secuencias nucleotídicas son similares a las encontradas en Madrid. Este brote produjo algunos casos en la Comunidad Valenciana y un caso que se detectó en Cantabria en un turista venezolano que posteriormente lo exportó a su país. En Las Palmas de Gran Canaria se produjo un brote de 13 casos confirmados entre enero y marzo debidos al genotipo B3. El caso índice había viajado a Zúrich donde estuvo en contacto con una persona enferma del Reino Unido. Las secuencias son similares a las de Madrid y a las del Reino Unido, circulantes en esa misma época. En Santa Cruz de Tenerife se notificaron 9 casos entre abril y junio, de los cuales 3 eran turistas alemanes a los cuales se les detectó una cepa de genotipo D6. En Cataluña se produjeron dos brotes diferentes debidos al genotipo D4, uno a principio de año que implicó a 3 casos confirmados y fue importado desde Rumania. El otro, con 139 casos en este año y que se extendió al 2007, tuvo su origen en una paciente que regresaba de Italia y contagió a varios familiares aquí en España¹⁸. La secuencia nucleotídica de este último brote es similar a la que en Rumania causó más de 8.000 casos entre diciembre de 2004 y principios de 2007, y que se ha detectado también en otros países europeos. Además de brotes, en el año 2006 se produjeron casos aislados debidos a los genotipos B3 (con origen en Etiopía) en Madrid, D6 (con secuencia nucleotídica similar a la circulante en Ucrania) en Madrid y la Comunidad Valenciana, y un caso de genotipo A (postvacunal) en Madrid.

El árbol filogenético con todas las secuencias estudiadas en el Centro Nacional de Microbiología y las cepas de referencia de la OMS se muestra en la Figura 9.1.

En la actualidad, sabemos que los distintos genotipos del virus del sarampión no tienen distinta expresión clínica de la infección por VS, ni tampoco son causa de reinfecciones o fallos vacunales que puedan influir en la circulación epidemiológica del virus, la cual, sin embargo no podríamos conocer en detalle sin la disponibilidad de estas excelentes herramientas. El dato del genotipo de un caso esporádico o un brote permite confirmar la hipótesis sobre su procedencia geográfica extraída de la investigación epidemiológica, o establecer dicha hipótesis si no se hubiese podido hacer. Además, nos permite relacionar casos coincidentes en el tiempo para los que no existía un vínculo epidemiológico conocido. Dado que esta información puede resultar relevante para el manejo de los brotes, se hace necesario optimizar todo el proceso que lleva, tanto a la obtención del genotipo en las muestras del caso o del brote, como a la disponibilidad de información a nivel nacional e internacional de lo que está circulando en ese mismo momento, de forma que todos estos datos puedan ponerse a tiempo a disposición de los técnicos de los servicios de Salud Pública responsables de las actuaciones. Finalmente, el análisis global de todos los datos disponibles sobre circulación de genotipos en un determinado territorio es indicativo del patrón de circulación epidemiológico. Cuando esto se puede hacer con suficiente perspectiva temporal, como es nuestro caso, el estudio de su evolución en el tiempo es un dato fundamental para la evaluación del impacto de las medidas implementadas para la eliminación del sarampión.

6 Bibliografía

1. WHO. Progress in reducing global measles deaths: 1999-2004. *Wkly Epidemiol Rec.* 2006; 81:90-4.
2. Mosquera MM, de Ory F, Gallardo V, Cuenca L, Morales M, Sánchez-Yedra W, et al. Evaluation of diagnostic markers for measles virus infection in the context of an outbreak in Spain. *J Clin Microbiol.* 2005; 43: 5117-21.
3. WHO. Global measles and rubella laboratory network—update. *Wkly Epidemiol Rec.* 2005; 80: 384-8.
4. WHO. Expanded Programme on Immunization (EPI). Standardization of the nomenclature for describing the genetic characteristics of wild-type measles viruses. *Wkly Epidemiol Rec.* 1998; 73: 265-9.
5. WHO. Nomenclature for describing the genetic characteristics of wild-type measles viruses (update). Part I. *Wkly Epidemiol Rec.* 2001; 76: 242-7.

6. WHO. Update of the nomenclature for describing the genetic characteristics of wild-type measles viruses: new genotypes and reference strains. *Wkly Epidemiol Rec.* 2003; 78: 229-32.
7. WHO. New genotype of measles virus and update on global distribution of measles genotypes. *Wkly Epidemiol Rec.* 2005; 80: 347-51.
8. WHO. Nomenclature for describing the genetic characteristics of wild-type measles viruses (update). *Wkly Epidemiol Rec.* 2001; 76: 249-51.
9. Muller CP, Kremer JR, Best JM, Dourado I, Triki H, Reef S. Reducing global disease burden of measles and rubella: report of the WHO Steering Committee on research related to measles and rubella vaccines and vaccination, 2005. *Vaccine.* 2007; 25: 1-9.
10. Riddell MA, Rota JS, Rota PA. Review of the temporal and geographical distribution of measles virus genotypes in the prevaccine and postvaccine eras. *Virol J.* 2005; 2: 87.
11. Mosquera MM, de Ory F, Moreno M, Echevarria JE. Simultaneous detection of measles virus, rubella virus, and parvovirus B19 by using multiplex PCR. *J Clin Microbiol.* 2002; 40: 111-6.
12. Mosquera MM, Ory F, Echevarria JE. Measles virus genotype circulation in Spain after implementation of the national measles elimination plan 2001-2003. *J Med Virol.* 2005; 75: 137-46.
13. WHO. Global distribution of measles and rubella genotypes—update. *Wkly Epidemiol Rec.* 2006; 81: 474-9.
14. Kremer J, Brown K, Santibanez S, Shulga S, Aboudy Y, Demchyshyna I, et al. High genetic diversity of measles virus, World Health Organization European Region, 2005-2006. *Emerg Infect Dis.* 2008; 14:107-14.
15. Fernández-Muñoz R, Carabaña J, Caballero M, Liton PB, Duque BM, García-Villalón D, et al. Epidemiología molecular del virus del sarampión. *Rev Esp Salud Publica.* 1999; 73: 605-8.
16. Perucha M, Ramalle-Gómara E, Lezaun ME, Blanco A, Quiñones C, Blasco M, et al. A measles outbreak in children under 15 months of age in La Rioja, Spain, 2005-2006. *Euro Surveill.* 2006; 11: 267-70.
17. Servicio de Epidemiología, Instituto de Salud Pública. Brote de sarampión, año 2006. Informe epidemiológico. *Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid.* 2006; 12: 31-50.
18. Torner N, Martínez A, Costa J, Mosquera M, Barrabeig I, Rovira A, et al. Measles outbreak in the Barcelona Region of Catalonia, Spain, October 2006 to February 2007. *Euro Surveill.* 2007; 12: E0702222.

Con la colaboración de:



GlaxoSmithKline