

## Artículo de revisión

## El sarampión: Enfermedad re-emergente (S.L.P., Oaxaca, Jalisco)

Matos-Alviso L.J.(1), Reyes-Gómez U. (1)(2), Sánchez-Chávez N.P.(2), Romero-Feregrino R.(3), Comas-García A. (4), Reyes-Hernández K.L. (1), Pérez-Ortega F.P. (1), Reyes-Hernández M.U. (1), Guerrero-Becerra M. (5), Luévanos-Velázquez A. (5).

Unidad de Investigación en Pediatría Instituto San Rafael San Luis Potosí; (2); Dirección Facultad de Enfermería, Universidad Autónoma Benito Juárez, Oaxaca; (3) Asociación Mexicana de Vacunología; (4) Facultad de Medicina Universidad Autónoma de San Luis Potosí; (5) Departamento de infectología pediátrica, Antiguo Hospital Civil, Guadalajara.

### Resumen

El sarampión es una enfermedad viral exantemática, extremadamente contagiosa, febril, su modo de transmisión es aérea a través de inhalación del virus contenido en microgotas de secreciones del tracto respiratorio de una persona infectada lo que explica su alta contagiosidad. A pesar de que el sarampión es una enfermedad prevenible por vacunación, sigue siendo persistente en algunos países del mundo por la baja cobertura de vacunación en su población de riesgo, favoreciendo su diseminación en regiones de África, Asia Europa y Oceanía, en donde se ha reportado la presencia del virus, aunando al constante flujo de personas migrando de su país de origen a otro y los que viajan por el mundo a otras regiones. En México la última epidemia de sarampión ocurrió en 1989-1999 reportándose 89, 163 casos. El último caso autóctono en nuestro país, se registró en 1995. Recientemente en marzo del 2018 se registraron cuatro nuevos casos clasificados como importados, en el presente año se siguen reportando casos importados. Todo ello implica un panorama preocupante para estar al pendiente de que las coberturas vacunales para sarampión esté por arriba del 90% sobre todo en grupos de riesgo, incluidos los menores de 5 años y adultos mayores. El presente artículo es una revisión de conceptos básicos sobre esta enfermedad exantemática.

**Palabras clave:** grupos susceptibles, reemergencia, riesgo, niños, sarampión importado, vacunación.

### Abstracts

Measles is an exanthematic, extremely contagious, febrile, respiratory viral disease. Its mode of transmission is aerial through the inhalation of the virus contained in micro-drops of respiratory tract secretions of an infected person that explains its high contagiousness. Although measles is a disease preventable by vaccination, it remains persistent in some countries of the world, due to the low vaccination coverage in its population at risk, favoring its dissemination in regions of Africa, Asia, Europe and Oceania, where the presence of the virus has been reported. Combining the constant flow of people migrating from their country of origin to another and those who travel the world to other regions. In Mexico, the last measles epidemic caused 89, 163 cases in 1989-1999. The last indigenous case in our country is registered in 1995. In March 2018, four new cases classified as imported are registered, in this year imported cases continue to be reported. All this implies a worrying panorama to be aware of the measles vaccination coverage over 90%, thus avoiding susceptible groups, especially in children under 5 years of age and older adults. This article is a review of basic and concepts about this rash disease.

**Key words:** susceptible groups, reemergence, risk children, imported measles, vaccination

### Introducción

El sarampión es una enfermedad viral extremadamente contagiosa, febril, respiratoria y exantemática. Su modo de transmisión es aérea a través de inhalación del virus contenido en microgotas de secreciones del tracto respiratorio de una persona infectada lo que explica

su alta contagiosidad. El virus del sarampión crece habitualmente en las células del revestimiento de la parte superior de la garganta y de los pulmones. El único reservorio del virus es el hombre y puede ser prevenible por la vacunación. 1-4 A pesar de que el sarampión

es una enfermedad prevenible por vacunación<sup>5</sup> sigue siendo persistente en algunos países del mundo, por la baja cobertura de vacunación en su población de riesgo, favoreciendo su diseminación en regiones de África, Asia, Europa y Oceanía, en donde se ha reportado la presencia del virus.

En Europa la situación epidemiológica del sarampión en 2017 se cuadruplicó con respecto al número de casos notificados en 2016, solo el 72% de los casos se concentran en tres países: Italia, Rumania y Ucrania.<sup>6</sup> En la región de las Américas en 2017 se notificaron casos confirmados en Argentina (3), Canadá (45) Estados Unidos de América (120) y la República Bolivariana de Venezuela (727).

En México la última epidemia de sarampión ocurrió en 1989-1999 reportándose 89, 163 casos. El último caso autóctono en nuestro país, se registró en 1995. Recientemente en marzo del 2018 se registraron cuatro nuevos casos clasificados como importados<sup>7</sup>

El sarampión es una de las enfermedades más contagiosas, sigue siendo de las principales causas de muerte en niños no inmunizados a pesar de que hay una vacuna segura y eficaz desde hace 40 años. La baja cobertura de vacunación y la presencia de brotes activo, es la evidencia de circulación del virus que amenaza con la expansión de la enfermedad aunado al constante flujo de personas migrando de su país de origen a otro y los que viajan por el mundo a otras regiones.

### Etiología

El sarampión es una enfermedad exantemática febril, muy contagiosa de distribución universal con variación estacional dado que el 90 % de las personas cercanas a un enfermo y que no tengan inmunidad también se infectarán.<sup>8-10</sup> es considerada una enfermedad de declaración obligatoria.<sup>11</sup> Se ocasiona por un virus ARN familia paramixoviridae del género Morbillivirus. Ha sido y es actualmente responsable de un gran número de muertes en el mundo, principalmente en niños menores de cinco años.<sup>8</sup> La incidencia, la evolución clínica y la letalidad del sarampión es influenciada por las condiciones socioeconómicas, el estado nutricional e inmunológico del paciente; situaciones agravadas por la aglomeración tanto en lugares públicos y como en las residencias particulares.<sup>11</sup> Cumple criterios de enfermedad potencialmente eliminable dado que el reservorio del virus es exclusivamente humano.<sup>12</sup> Es una enfermedad casi erradicada que en los últimos años está reemergiendo.<sup>13</sup>

### Epidemiología mundial

La OMS ha reconocido 24 genotipos del virus, siendo los genotipos B3 D4 y D8 los de mayor circulación en los años recientes. La genotipificación se utiliza para confirmar el origen de un brote y para excluir la circulación endémica. Es la única forma de distinguir las cepas vacunales del virus salvajes.<sup>14</sup> En las poblaciones con alta cobertura de vacunación, la fuente de los casos incluyen los viajeros no vacunados expuestos en el exterior, con transmisión posterior a grupos no vacunados en forma intencional (grupos anti-vacunas) y aquellos que no pueden ser inmunizados, como son los menores de 6 meses, los inmunocomprometidos y las embarazadas. La diseminación del virus hacia otras áreas geográficas se explica, entre otros factores, por el elevado movimiento migratorio de la población, generado por la actividad económica formal e informal en torno a la actividad minera y comercial. Para mantener la inmunidad de rebaño en la comunidad y prevenir los brotes se requieren tasas de vacunación de 96% a 99%. Dado el alto grado de contagiosidad, pueden ocurrir brotes de sarampión en comunidades aún con tasas bajas de susceptibles.<sup>15</sup>

A nivel mundial, la gran mayoría de los casos informados en 2015 fueron de África (40%), Pacífico Occidental (27%), Sudeste Asiático (12%) y la Región Europea (11%). Entre 2000 y 2015, las muertes estimadas disminuyeron en un 79% (651,600 a 134,200). Las regiones con mayor mortalidad fueron África y el sudeste Asiático. Es importante hacer hincapié en el hecho de que, a partir del año 2011, se ha observado un incremento en el número de casos. Los países con mayor número de casos en los últimos ocho años, ocupando los primeros lugares: Canadá, Estados Unidos de Norteamérica, Brasil y la República Bolivariana de Venezuela. De enero hasta el 21 de septiembre de 2018, se han notificado 6,629 casos confirmados, incluidas 72 defunciones, en 11 países de la región de las Américas: Antigua y Barbuda (un caso), Argentina (11 casos), Brasil (1,735 casos, incluidas 10 defunciones), Canadá (22 casos), Colombia (85 casos), Ecuador (19 casos), Estados Unidos de América (124 casos), Guatemala (un caso), México (cinco casos), Perú (21 casos) y la República Bolivariana de Venezuela (4,605 casos, incluidas 62 defunciones).<sup>8</sup>

El sarampión sigue predominando entre los países en desarrollo principalmente en África y Asia. La gran mayoría de las muertes (95%) se registran en países con bajos ingresos per cápita e infraestructura sanitaria deficiente. Los brotes de sarampión pueden ser especialmente mortales en países que estén sufriendo desastres naturales o conflictos, los hacinamientos en los



campamentos de refugiados o de migrantes desplazados aumentan en gran medida el riesgo de infección.<sup>16</sup>

En el último año los países con mayor número de casos y tasa de incidencia son:

	Casos	Tasa de Incidencia	
India	65657	49.58	casos por cada 100 mil habitantes
Ucrania	36520	821.81	
Filipinas	16112	155.94	
Brasil	10274	48.94	
Yemen	9043	327.86	

Solo estos países concentran el 31% de los casos a nivel mundial.<sup>17</sup>

En Canadá entre la semana Epidemiología 1 a la semana Epidemiología 29 de 2019. Se notificaron 82 casos confirmados de sarampión.<sup>18-19</sup>

En los E.U.A. Entre el 1° de Enero y el 1° de Agosto del 2019 se han confirmado 1172 casos individuales de sarampión en 30 estados, siendo esta la mayor cantidad de casos notificados desde que se había eliminado el sarampión en el año 2000. Hasta el 1° de Agosto del 2019, 124 personas han sido hospitalizadas y 64 de ellas se notificaron que presentaron complicaciones como neumonía y encefalitis. La mayoría de estos casos corresponden a personas que no se habían vacunado contra el sarampión más del 75% de los casos de este año se presentaron en la ciudad de Nueva York.<sup>19-20</sup> En México la última epidemia de sarampión ocurrió en 1989-1990 reportándose 89163 casos; el último caso autóctono en nuestro país se registró en 1995. En el periodo 2000 a 2019 se han identificado 188 casos importados o asociados a importación.

En el transcurso de este año 2019 se han identificado y confirmado tres nuevos casos, correspondiendo el primero de ellos a una femenina de 54 años de edad residente de la ciudad de Monterrey, N.L., con antecedente de viaje del 22 de Enero al 4 de Febrero a San Antonio Texas, E.U.A. y París Francia.<sup>17</sup> El segundo caso corresponde a una niña de 11 meses de edad residente del municipio de Ecatepec . Estado de México. No tiene antecedente de viaje fuera del país y probablemente adquirió la enfermedad cuando estuvo en contacto con ciudadanos Europeos en un evento masivo en el zócalo de la Ciudad de México.<sup>19</sup> El tercer caso es de una femenina de 22 años de edad residente de San Luis Potosí, S.L.P. México con antecedente de viajar fuera del país, este caso fue confirmado como importado de sarampión.<sup>21</sup>

## Patogenia

El virus se transmite por vía respiratoria y con las mayores tasas de contagio (hasta 18 casos secundarios de un individuo enfermo en poblaciones susceptibles). Los brotes anuales suelen ocurrir a finales del invierno y principios de primavera en climas templados y en regiones tropicales los patrones estacionales son mucho más variables.<sup>8</sup> La infección se inicia luego de la unión de la hemaglutinina (H) a su receptor celular; pronto la proteína de fusión (F) induce fusión viral con la membrana celular liberando su complejo ribonucleoproteico al citoplasma para que, luego de transcripción y replicación, se generen nuevas partículas virales que germinan fuera de la célula. Desde el año 2000 se identificó al receptor CD150, tanto para el virus sarampión salvaje como de laboratorio; este receptor se encuentra en la superficie de timocitos, macrófagos, células dendríticas además de linfocitos T y B. Existe un receptor lectina tipo C expresado por células dendríticas, también identificado como receptor del virus sarampión; esta unión participa modulando a través de un toll-like receptor, un aumento en la producción de IL-10 por la célula dendrítica. El virus sarampión, también infecta células epiteliales, endoteliales, y neuronales sugiriendo la existencia de otros receptores para este mecanismo. En el modelo animal y a través de fluorescencia, se ha demostrado que las principales células foco de la replicación viral del sarampión son los linfocitos T y B (con receptores CD150) y que éstos son quienes participan en la diseminación virémica en macacos; así entonces, esta gran afectación de linfocitos de memoria, se relacionaría con la inmunosupresión propia de esta enfermedad.<sup>22</sup>

## Manifestaciones clínicas

El periodo de incubación es de 10 días desde el momento de la infección hasta el inicio de la fiebre o de 14 días hasta la aparición del exantema, en promedio de 12.5 días (11.8 a 13.2 días), aunque podría ser más prolongado. La fase de contagio inicia a los tres o cuatro días antes de la aparición del exantema y persiste cuatro días después, coincidiendo con los picos de viremia y cuando la tos y la coraza son más intensas, lo que facilita la transmisión.<sup>18,</sup> <sup>10</sup> La transmisibilidad disminuye rápidamente luego del inicio del exantema hasta los cuatro a cinco días siguientes, 23 o de 14 días hasta la aparición del exantema, en promedio de 12.5 días (11.8 a 13.2 días), aunque podría ser más prolongado. La fase de contagio inicia a los tres o cuatro días antes de la aparición del exantema y persiste cuatro días después, coincidiendo con los picos de viremia y cuando la tos y la coraza son más intensas, lo que facilita la transmisión.<sup>18,</sup> <sup>10</sup> La transmisibilidad disminuye rápidamente luego del inicio del exantema hasta los cuatro a cinco días siguientes.<sup>23</sup>

Enfermedad exantemática causada por un Morbillivirus (Paramyxovirus-virus ARN). Suele aquejar al lactante y preescolar, pero en la actualidad, se presentan casos en adolescentes o adultos jóvenes, no vacunados o con esquema incompleto, e historia de contacto reciente (menos de 21 días) con personas enfermas. Se adquiere principalmente a finales de invierno y principios de primavera por contacto directo con partículas infectantes y aerosoles. Tiene un período de incubación de 1 a 2 semanas, en promedio 10 días. Su máxima contagiosidad abarca la fase prodrómica hasta cinco días posteriores a la aparición del exantema. Su fase prodrómica tiene una duración entre 3-5 días, caracterizado por fiebre alta (con aumento progresivo hasta el quinto o sexto día de la enfermedad y disminuye al segundo o tercer día después del exantema), irritabilidad, tos no productiva, rinitis, conjuntivitis con fotofobia. En casos graves se observan pequeñas zonas hemorrágicas en el párpado inferior conocidas como líneas de Stimson. En la exploración orofaríngea se observan pápulas blanquesinas sobre un halo eritematoso en mucosa yugal opuesta a molares inferiores (manchas de Koplik), son patognomónicas, se pueden visualizar en el 50-80% de los casos y persisten hasta dos días después de la aparición del exantema.<sup>24-28</sup>

La erupción cutánea aparece en el cuarto al sexto día del inicio del cuadro infeccioso, es maculopapular, eritematoso, no blanquea a la presión y puede ser confluyente en algunas zonas. Comienza en partes laterales del cuello, zona retroauricular, y se generaliza en progresión cefalocaudal afectando palmas y plantas. Se resuelve con una fina desmación furfurácea en el mismo orden de aparición.<sup>24-28</sup> Existen dos formas poco comunes de presentación: el modificado o atenuado, que es aquel que se presenta en un individuo previamente vacunado; y el atípico, que se debe por la exposición al virus del sarampión después de vacunarse con vacuna de virus muerto. Ambas presentaciones son un reto diagnóstico para el médico tratante, que tiene que apoyarse de los antecedentes vacunales, las manifestaciones clínicas y en estudios complementarios.<sup>26</sup>

El ARN del virus puede detectarse durante varios meses en sangre, orina y muestras nasofaríngeas después del inicio de la erupción. El exantema es de tipo maculopapular eritematoso, tiene distribución centrífuga, con espacios de piel sana, comienza en la cara, en la zona retroauricular y desciende al tronco y por último a los miembros, luego de 5-7 días se observa la descamación.<sup>3</sup> La enfermedad comienza con fiebre, tos, coriza y conjuntivitis. Las manchas de Koplik aparecen en la mucosa bucal como pequeñas pápulas blancas y brindan la oportunidad de diagnosticar clínicamente modificado por la vacuna

y pueden no tener tos, coriza o conjuntivitis. Existe el Sarampión modificado que aparece en un individuo previamente vacunado. El pródromo es más leve y con duración menor; el exantema es menos notable. En ocasiones no aparecen las manchas de Koplik por lo que resulta difícil hacer su diagnóstico. El Sarampión atípico Raro en personas con exposición al virus del sarampión después de vacunarse con la vacuna de virus muertos se presenta con fiebre alta, cefaleas y mialgias, exantema, neumonía. Puede haber manifestaciones hemorrágicas.<sup>1,11</sup> Los niños desnutridos pueden desarrollar una erupción con pigmentación profunda que se descama durante la recuperación. Como la erupción representa una infiltración linfocítica perivascular, los niños con inmunidad celular alterada, como aquellos infectados con VIH, podrían no desarrollar el exantema característico o podría retrasarse.

### Diagnóstico clínico

El diagnóstico del sarampión es clínico; en ocasiones es necesario confirmarlo con estudios serológicos que muestran un aumento cuatro veces mayor del valor.<sup>8,29</sup> Si es diferencial se hace con otras infecciones virales agudas entre las que incluyen rubeola, virus herpes humano tipo 6, dengue parvovirus B19. El método laboratorial más común para confirmar la infección es la detección de anticuerpos séricos IgM específicos detectables después de 4 días. Sin embargo, si la muestra está tomada muy cerca del comienzo de los síntomas y es IgM negativa se requiere el análisis de otra muestra de seguimiento.<sup>30</sup> La prueba de oro con la sensibilidad más alta es el en sayo de neutralización por reducción de placa. La infección puede confirmarse mediante detección de ARN viral mediante RT-PCR utilizando muestras faríngeas, nasales, nasofaríngeas y de orina.<sup>1</sup>

### Diagnóstico por laboratorio

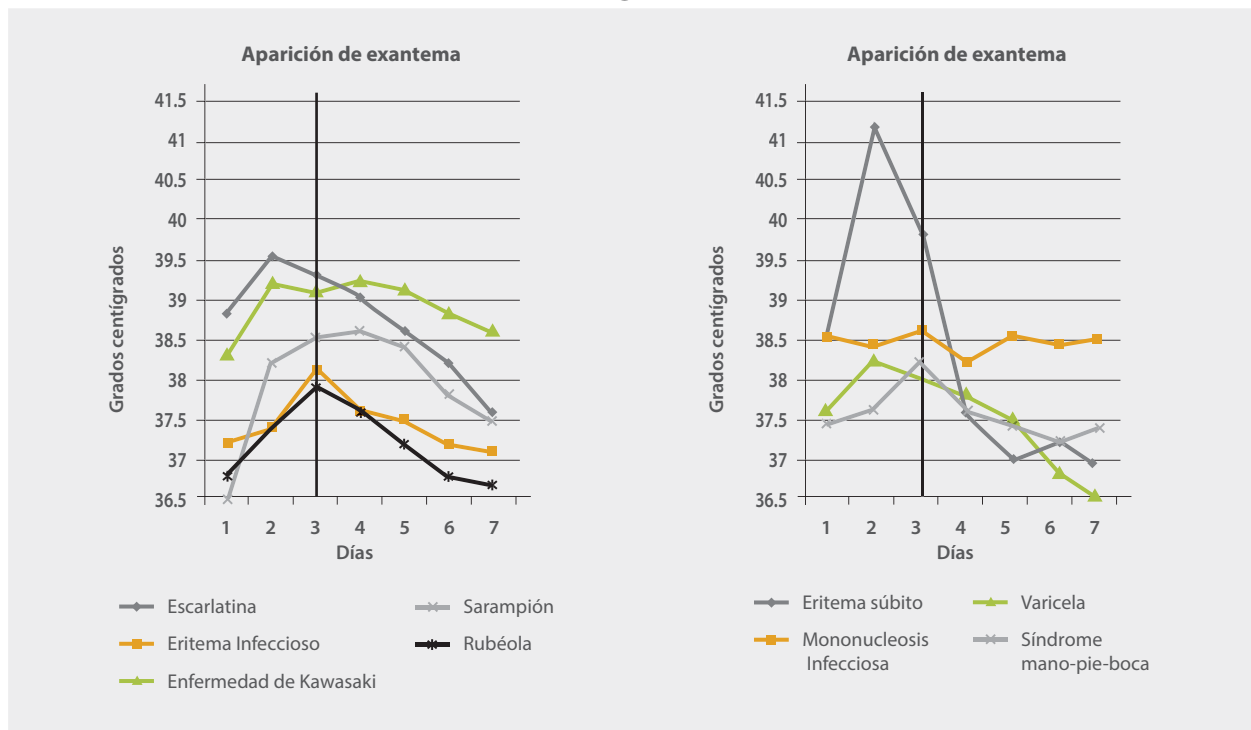
La detección de anticuerpos IgM específicos son la prueba de elección para establecer el diagnóstico y debe de tomarse en el primer contacto con los servicios de salud (permanecerá positivo desde el 4o día de la enfermedad hasta el día 35 tras el inicio del exantema, los anticuerpos específicos alcanzaran su máxima cantidad dentro de 1 a 4 semanas después de la aparición de la erupción y disminuyen a niveles indetectables dentro de las 4 a 8 semanas). El exudado faríngeo y la muestra de orina se requieren para el aislamiento y la genotipificación viral,<sup>24-28</sup> La infección aguda también puede confirmarse serológicamente midiendo los niveles de anticuerpos IgG específicos en sueros pareados con dos semanas de diferencia entre uno y el otro; si éstos aumentaron cuatro

veces el valor inicial, entonces la prueba se toma como positiva y el paciente es diagnosticado con sarampión.<sup>29</sup>  
<sup>30</sup> La presencia de anticuerpos IgG en una sola muestra de suero únicamente es evidencia de una infección o inmunización previa. Los inmunoensayos enzimáticos son los que se utilizan con mayor frecuencia y detectan la presencia de anticuerpos. La prueba de oro con la sensibilidad más alta es el ensayo de neutralización por

reducción de placa. La infección se puede confirmar mediante la detección de ARN viral mediante RT-PCR utilizando muestras faríngeas, nasales, nasofaríngeas y de orina antes de que se detecten anticuerpos IgM específicos, están recomendados en casos de sarampión atípico o ante la presencia de neumonía/encefalitis inexplicable en un paciente inmunocomprometido, estudios se deben hacer en los primeros 5 días de iniciado el exantema.<sup>31,33</sup>

### Diagnósticos diferenciales

Imagen 1.



Observamos la magnitud, duración, persistencia o desaparición de la fiebre tras el exantema. En la enfermedad de Kawasaki y en la mononucleosis infecciosa, la fiebre tiene un comportamiento persistente y de alto grado, en cambio varicela y síndrome mano-pie-boca, suele ser de bajo grado. Rubéola y eritema infeccioso característicamente se presenta afebril o con fiebre de bajo grado. El exantema súbito presenta fiebre alta por tres días, aparece el exantema y desciende. Sarampión y escarlatina se caracterizan por presentar fiebre de alto grado en un inicio y desciende paulatinamente posterior al exantema.<sup>34</sup>

### Complicaciones

Pueden afectar la mayoría de los sistemas de órganos y son más comunes en lactantes, adultos mayores de 20 años,

mujeres embarazadas y personas inmunodeprimidas o desnutridas, especialmente niños con deficiencia de vitamina A.<sup>35</sup> La afectación oftalmológica es bien conocida siendo la conjuntivitis un signo diagnóstico. También se han descrito casos de queratitis, perforaciones corneales, coriorretinitis y obstrucción de vena central asociadas al sarampión.<sup>36</sup> El tracto respiratorio es un sitio frecuente de complicaciones. La neumonía representa la mayoría de la morbilidad y mortalidad asociadas y es causada por patógenos virales y/o bacterianos secundarios, pero puede deberse al virus como consecuencia de la neumonía de células gigantes de Hecht. Otras complicaciones del tracto respiratorio incluyen laringotraqueobronquitis (crup) y otitis media. La diarrea se debe a infecciones secundarias. Neurológicamente pueden presentar Encefalomielitis diseminada aguda, encefalitis por cuerpos de inclusión,

panencefalitis esclerosante aguda.<sup>1</sup> Estas complicaciones ocurren en 1 de cada 100 000 pacientes con sarampión.

Existen complicaciones asociadas, como consecuencia de la propia infección vírica o por sobreinfección bacteriana, como otitis media aguda, laringotraqueobronquitis, neumonía (neumonía de células gigantes de Hecht); alteraciones neurológicas como meningoencefalitis (1/1000 casos) o menos común panencefalitis esclerosante subaguda (1/100,000 casos); entre otras. Los pacientes con inmunodeficiencia celular, menores de 5 años y mayores de 20 años tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones.<sup>24-28</sup>

## Tratamiento

No existe tratamiento antiviral específico, por lo que consiste en la terapia de apoyo, tratamiento de las infecciones secundarias y el suministro de vitamina A. La OMS recomienda la administración de una dosis diaria de 200,000 UI de vitamina A en dos días consecutivos para todos los niños mayores de un año de edad.<sup>8,22</sup>

No existe tratamiento específico contra el sarampión. En nuestro país se sugiere administrar dos dosis de vitamina A 200,000 UI en mayores de 1 año, con un intervalo de 24 horas, y 100,000 UI en menores de 1 año. La administración de vitamina A durante el cuadro agudo puede disminuir la incidencia de complicaciones como diarrea y neumonía; así como su mortalidad. La recomendación para su administración es en pacientes hospitalizados de 6 meses a 2 años, en paciente inmunocomprometidos mayores de 6 meses, y en quienes se tiene documentada la deficiencia de esta vitamina (pacientes con malaabsorción intestinal, desnutrición moderada o grave). Se recomienda hospitalizar a los pacientes con inmunodeficiencia y aquéllos que desarrollaron alguna complicación moderada o grave. Debe permanecer con aislamiento de vía aérea por cinco días de la aparición del exantema. El paciente ambulatorio tiene que respetar el mismo período de tiempo antes de asistir a la escuela o estancia infantil.<sup>24-28</sup>

Con respecto a la eliminación del sarampión es importante recordar que este existirá si existe ausencia de transmisión endémica en un territorio durante un periodo de al menos 12 meses, siempre que exista un sistema de vigilancia de alta calidad.<sup>12</sup> Si es factible, durante la fase final de la eliminación hay que documentar “la ausencia de transmisión endémica de los virus en el territorio” y para ello hay que aportar evidencias sobre:

- la dinámica de la transmisión, las características, el tamaño y la duración de los brotes
- la calidad del sistema de vigilancia demostrando que es lo suficientemente sensible y específico para identificar, confirmar y descartar todos los casos clínicamente sospechosos
- y aportar información sobre los genotipos de los virus que apoyen que se ha interrumpido la transmisión endémica.<sup>37</sup>

## La vacunación

Las vacunas atenuadas derivadas del único genotipo del virus aislado en la década de 1950 (las cepas schwarz, Edmonston Zagreb, Enders y Moraten) continúan siendo protectoras en todo el mundo, ya que los epítopes neutralizantes de la proteína están altamente conservados. Los contactos susceptibles deben de vacunarse en las siguientes 72 horas post-exposición; sin embargo, pacientes inmunosuprimidos, menores de un año o embarazadas, deben recibir gamaglobulina en los primeros cinco días post-exposición. La prevención primaria es mediante la vacunación con triple viral al año y a los 6 años de edad, si existiese un brote o una importación se debe aplicar en lactantes de 6 a 11 meses aparte de sus otras dos dosis habituales. En caso de aplicación de gamaglobulina se requiere un intervalo establecido antes de la aplicación de la vacuna para que esta última sea efectiva.<sup>24-28</sup> Es una enfermedad de notificación inmediata a la jurisdicción correspondiente, para que se realice el estudio epidemiológico.<sup>24, 34</sup>

## Reacciones adversas de la vacuna

La vacunación es uno de los grandes logros de la salud pública. El desarrollo tecnológico en los procesos de fabricación, la calidad de los ensayos clínicos y la mejora en los conocimientos inmuno-biológicos hacen que, las vacunas utilizadas en los programas nacionales de vacunación, se consideren seguras y efectivas cuando se usan correctamente. Sin embargo, las vacunas no están libres de riesgos y ocasionalmente ocurrirán eventos adversos después de su aplicación. Aunque la mayoría de las reacciones adversas son menores (por ejemplo, fiebre), pueden ocurrir reacciones más graves (convulsiones o reacciones anafilácticas) aunque con una frecuencia muy baja.<sup>38</sup>

## Se define **evento adverso posterior a la vacunación**:

A cualquier signo desfavorable o involuntario, hallazgo de laboratorio anormal, síntoma o enfermedad observado después de la inmunización, y que no necesariamente,

tiene una relación causal con el uso de la vacuna. La Organización Mundial de la Salud (OMS), los dividen en 5 categorías de eventos.<sup>38</sup> Algunos pueden deberse a la vacuna, algunos otros, debido a un error en la administración, y otros más, son el resultado de una coincidencia no relacionada.

#### **Una reacción adversa se refiere:**

A los eventos causados o precipitados por la vacuna cuando se administran correctamente, causados por las propiedades inherentes a la misma. Las vacunas en sus estructuras contienen diferentes componentes (antígenos, adyuvantes, antibióticos, estabilizadores y preservativos) esto para hacerlas efectivas o mantener su conservación, sin embargo, cada elemento agrega un riesgo potencial, al igual que la ruta de administración.<sup>1</sup> Recordemos que las tasas de reacciones adversas a la vacuna son mucho menores que la tasa de complicaciones perjudiciales para la salud que resultan de la enfermedad en individuos no vacunados.

Las reacciones adversas se pueden clasificar en dos grupos:

#### **Reacciones menores y reacciones severas**

Las reacciones menores (por ejemplo, fiebre) por lo general, ocurren en las primeras horas tras la inyección, y se resuelven después de un corto periodo de tiempo y pueden dividirse en locales o sistémicas.

*La fiebre es una reacción adversa sistémica frecuente ( $\geq 1\%$  pero  $< 10\%$ ) pero usualmente leve o moderada y forma parte de la respuesta inmune desencadenada. Las reacciones severas (por ejemplo crisis convulsivas febriles) no resultan en problemas a largo plazo, pueden ser incapacitantes y rara vez amenazan la vida*

#### **SRP (Sarampión, Rubéola, Parotiditis)**

La vacuna triple viral, es una preparación de cepas de virus vivos atenuados que previene para dichas enfermedades. También se cuenta con vacuna doble viral (SR), formas monovalente liofilizadas, o combinadas con la vacuna de varicela. Son de aplicación subcutánea. En general la combinación de antígenos no aumenta el riesgo de reacciones adversas, de hecho, puede conducir a una reducción de las reacciones indeseables. Sin embargo, con la vacuna triple viral y la varicela no ocurre dicho fenómeno. La mayoría de los eventos adversos como fiebre después de la vacunación con SRP, se deben al componente del sarampión.

La vacuna monovalente contra el sarampión ha reportado tasas de fiebre  $> 39.4^{\circ}\text{C}$  en el 5 al 15% de los vacunados entre 7-12 días después de la vacunación y dura de 1 a 2 días. En algunos casos, la fiebre puede ser coincidente debido a otras infecciones. La fiebre ocurre menos frecuente después de la segunda dosis. Puede causar crisis febriles en 1/2000-3000 dosis.<sup>39</sup>

En estudios previos a la licencia, la vacuna contra la parotiditis reporta fiebre leve en menos del 1%, en cambio, para la vacuna contra rubéola, se puede presentar hasta en el 2% de los vacunados. En el caso de vacunas combinadas, la vacuna SR puede causar fiebre leve en porcentajes variables.<sup>39</sup>

Un apartado importante es la vacuna triple viral (SRP) y la vacuna de varicela (V), que se administra de manera simultánea en nuestro país. Sin embargo, es factible conseguir una vacuna tetraviral (SRPV). En estudios previos a la licencia, con tamaño de muestra pequeños realizados entre niños de 12-23 meses de edad, las tasas de fiebre (temperatura oral  $\geq 38.9^{\circ}\text{C}$ ) fueron mayores en los receptores de SRPV que en los receptores de SRP + V. En unos estudios reportan un 21.5% versus 14.9%, de 5 a 12 días después de la vacunación; en otros, éste porcentaje aumenta hasta 39.1% versus 33.1% tras 42 días de la vacunación. Las fiebres fueron transitorias y no hubo diferencia en la incidencia de las convulsiones febriles. La incidencia de experiencias adversas después de una segunda dosis de SRPV fue menor que la que siguió a la dosis inicial.<sup>39</sup>

Estudios de vigilancia posteriores (Vaccine Safety Datalink y los propios de la compañía Merck) documentaron una tasa de convulsiones febriles más alta después de la vacuna SRPV que la vacuna SRP. La gran mayoría eran niños entre 12-23 meses de edad y se presentaron los episodios entre los 5 a 12 días después de la vacunación. Se informó una tasa entre 7-8.5/10,000 versus 3.2-4.2/10,000 vacunaciones. Los resultados de los dos estudios indicaron que se produjo una convulsión febril adicional por cada 2,300-2,600 vacunaciones. Estos estudios no sugieren que los niños de 4 a 6 años que recibieron la segunda dosis de vacuna SRPV tuvieron un mayor riesgo de convulsiones febriles en comparación con los que recibieron la vacuna SRP y V administrados como inyecciones separadas en la misma visita.<sup>39,40</sup>

Nuestro grupo reportó recientemente un caso de reacción anafiláctica severa a la triple viral en su segunda aplicación, en este caso se tenía el antecedente de alergia al huevo, lo

cual se deberá de tener presente en el interrogatorio como una rutina necesarias.<sup>4</sup>

### Sarampión y Vitamina A

Específicamente en niños que presentan sarampión muchos mueren por sus complicaciones, especialmente por. neumonía.<sup>42</sup> Sabemos que este deprime el sistema inmunológico<sup>43</sup> por ello, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó el uso de la vitamina A al momento de su diagnóstico por vía oral en dosis de 100 000 UI por vía oral en los lactantes menores de 12 meses de edad y 200 000 UI en los niños mayores, lográndose con ello la reducción de la mortalidad.<sup>44</sup>

Otras recomendaciones recientes por infectólogos clínicos en pacientes con sarampión son dos dosis de 200,000 UI de vitamina A ya que esto reduce el riesgo de mortalidad en niños 64% (RR 0.36; IC95% 0.14-0.82) comparado con placebo.<sup>45</sup> Además se registró un incremento en la reducción de riesgos de mortalidad por 82% en niños menores de dos años (RR 0.18; IC95% 0.08-0.92) el riesgo específico de mortalidad por neumonía. Es mejor utilizar la vitamina A con base de agua ya que disminuyó 81% (RR 0.19; IC95% 0.02-0.85) el riesgo de mortalidad en niños, comparado con 48% (RR 0.52; IC 95% 0.16-1.40) de la preparada en aceite. En una revisión sistémica que incluyó seis ensayos con 1,304 niños con infección respiratoria con el propósito de conocer si además de la vitamina A se debería utilizar tratamiento antibiótico profiláctico de neumonía, se concluyó usar estos sólo si existían signos clínicos (cianosis, dificultad para alimentarse o taquipnea).<sup>46</sup> La vitamina A es un sustrato necesario para el mantenimiento de la integridad de las células epiteliales; además, desempeña un papel importante en la modulación de la inmunidad durante un cuadro de sarampión. Se recomienda la forma comercial hidrosoluble: Por ser esta de mejor absorción que la liposoluble cada ml contiene Palmitato de retinol (vitamina A) 5000 U.I., Ergocalciferol (vitamina D2) 400 U.I. y Ácido ascórbico 30mgs de vitamina C.

### La opinión de la OMS<sup>47, 48</sup>

Los niños con carencia de vitamina A parecen presentar mayor riesgo de enfermedad y muerte por infecciones respiratorias. Al parecer, una carencia previa agrava la infección. En niños de 6 a 59 meses se ha observado que la administración de suplementos de vitamina A reduce el riesgo de muerte en un 23%-30%<sup>49, 50</sup> En el caso de la neumonía asociada al sarampión, el aporte de grandes dosis de vitamina A ejerce un efecto protector evidente. Sin embargo, no se han observado efectos similares con

dosis altas o bajas de vitamina A en infecciones agudas de las vías respiratorias inferiores. Con las dosis más bajas se ha descrito una reducción del riesgo de infecciones respiratorias y las dosis altas producen un efecto negativo<sup>51</sup> En niños con una reserva suficiente de vitamina A, la suplementación con dosis muy elevadas de esta vitamina puede provocar una alteración transitoria de la regulación inmunitaria, lo que podría aumentar la susceptibilidad a enfermedades infecciosas.<sup>52, 53</sup> Se recomienda administrar suplementos a niños con estado nutricional deficiente. Los resultados también indican que la dosis y los posibles efectos adversos son consideraciones importantes a la hora de formular recomendaciones.<sup>54</sup> Una sobredosis de vitamina A puede resultar tóxica y provocar náuseas, vómitos y pérdida del apetito que pueden contribuir a reducir aún más la ingesta de nutrientes. En un estudio en el que se evaluaron los efectos de una dosis moderada de vitamina A se observaron efectos positivos en niños cuya ingesta de esta vitamina era suficiente y no se registraron efectos secundarios del aporte suplementario. Aún no se ha determinado si estos efectos positivos podrían obtenerse aumentando la ingesta de alimentos que contienen vitamina A. En entornos con pocos recursos y una gran incidencia de infecciones agudas de las vías respiratorias inferiores no suelen consumirse con frecuencia alimentos que contienen cantidades significativas de vitamina A, como productos de origen animal o alimentos enriquecidos. Por ello, en estas circunstancias podría ser necesario mejorar el acceso a alimentos ricos en provitamina A, como mangos y papayas, mediante la diversificación del régimen alimenticio y programas de fomento de la producción de alimentos en el ámbito doméstico.<sup>55-62</sup>

### Conclusión

El tratamiento con vitamina A en niños con sarampión en países en vías de desarrollo se ha asociado con una disminución de la morbimortalidad, países incluidos los Estados Unidos han encontrado bajas concentraciones de vitamina A en suero, en niños que padecen sarampión las concentraciones son aún más bajas. Por ello la OMS recomienda en niños con sarampión la administración de vitamina A por dos días. En las siguientes dosis: 200 000 UI para niños de 12 meses en adelante, 100 000 UI para bebés de 6 a 11 meses y 50 000 UI para los menores de 6 meses.<sup>63</sup>

### Estrategias mundiales de prevención

En 2012 se presentó un plan estratégico mundial contra el sarampión y la rubeola para el periodo 2012-2020, en



el que se establecen los siguientes **objetivos** : reducir la mortalidad mundial por sarampión como mínimo en un 95% para finales del 2015, en comparación con los valores de 2000. Otro objetivo es lograr la eliminación de sarampión y la rubeola al menos en 5 regiones de la OMS para 2020.<sup>64</sup>

Si bien es cierto en 2016 se declaró a las Américas libre de transmisión del sarampión endémico, su riesgo existe para cualquier país, sobre todo casos importados.<sup>65</sup> Asimismo es conocido que mientras no se complete la erradicación total, los logros de eliminación alcanzados son potencialmente reversibles.<sup>66</sup> La vacunación es la única medida preventiva eficaz, motivo de un próximo análisis.

## Referencias bibliográficas

- Domínguez G, Borrás L. Sociedad Española de Epidemiología .7ª Monografía El Sarampión. ED. EMISA:2008.
- Delpiano L, Astroza L, Toro J. Measles: The disease, Epidemiology, History and Vaccination programs in Chile. Rev. Chilena de Infectología. Vol.32 N°4 Agost.2015
- Ulloa R, Morice A, Ávila M. The return of measles. Acta médica ,Costarricense Vol.59 N°4 Dec.2017.
- American Academy of Pediatrics.Measles. En :3. Kimberlin DW editor. Red Book 2015 Report of the comitte on Infectious Diseases. 30Th Ed. Elk Grove Village, IL.2015:535-547.
- Piccirilli G, Lazzarotto T, Chireghin A, Serra L, Gabrielli L, Lanari M. Spotlight on measles in Italy: Why outbreaks of vaccine-preventable infection continúe in the 21st century. Expert.Rev. Anti infect Ther 2015; 13: 355-62.
- World Health Organization. Regional Office for Europe.Press Release: Europe observes a 4-fold increase in measles cases in 2017 compared to previous year. Copenhagen.19 february 2018.
- Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica/Aviso Epidemiológico. CONAVE.04.2017. Sarampión 26 de mayo de 2017.
- I. H., & A. M. (2018, December). Estado actual del sarampión comportamiento en Latinoamérica. Revista Latinoamericana De Infectología, 31(4). doi:http://www.medigraphic.com/pdfs/infectologia/lip-2018/lip184c.pdf
- E. C. (2018). Brote de sarampión. Revista De La Facultad De Ciencias Médicas De Córdoba, 75(2). doi:https://revistas.unc.edu.ar/index.php/med/article/view/21016/23393
- E. R. (n.d.). Mirada de Alerta en Cuba ante la reparación del Sarampión. Boletín Epidemiológico Semanal, 28(22), 169. Retrieved June 18, 2018, from http://files.sld.cu/ipk/files/2018/06/bol-22w-18.pdf
- E. (2016). Reemergencia del sarampión en pacientes vacunados: Descripción de seis casos y propuesta para su prevención. Emergencias 2016. doi:http://formacionemergencias.portalsesem.org/formacion/pdf/2016\_1\_semestre/sarampion.pdf
- M. (n.d.). Epidemiología del Sarampión, Rubeola y Síndrome de Rubeola Congénita en España. Red Nacional De Vigilancia Epidemiológica. Retrieved 2015, from https://repisalud.isciii.es/bitstream/20.500.12105/5353/1/EpidemiologíaDelSarampiónRubeola\_2017.pdf.
- M. M. (2014, October). Reemergencia de sarampión en la provincia de Guadalajara. ¿Es el momento de establecer nuevas estrategias para su eliminación? Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica. doi:https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X13002930
- Oletea, FJ (2017). Sarampión : Enfermedad reemergente en Venezuela. Medicina Interna, órgano Oficial De La Sociedad Venezolana De Medicina Interna, 33(4). doi:http://www.svmi.web.ve/ojs/index.php/medint/article/view/443/436
- R. B. (2018, September). Sarampión. El riesgo de nuevos casos autóctonos. Retrieved March, 2019, from http://www.medicinainfantil.org.ar/images/stories/volumen/2018/xxv\_3\_274.pdf
- OMS/Sarampion-World Health Organization 9 de mayo 2019.
- Comite Nacional para la Vigilancia Epidemiologica.CONADE. Situación Epidemiológica de Sarampión 15 de febrero del 2019.
- Informe de monitoreo semanal de Sarampión y Rubéola. Agencia de Salud Pública de Canadá semana 28 de 2019(7 al 13 de julio de 2019)https://bit.ly/2lj4r5f
- OPS/OMS Actualización Epidemiológica-Sarampión. 7 de Agosto de 2019.
- Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos. Sarampión, casos y brotes https://bit.ly/2Imfk71
- Secretaria de Salud/Dirección General de Epidemiología. Casó confirmado reportado de Sarampión en San Luis Potosí.S.L.P. 6 de Agosto de 2019.
- L. D. (2015, August). Sarampión: La enfermedad, epidemiología, historia y los programas de vacunación en Chile. Revista Chilena De Infectología, 32(4). doi:https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0716-10182015000500008&script=sci\_arttext
- F. (2014, June). Protocolo de Vigilancia en Salud pública. Retrieved March, 2019, from http://cruevalle.org/files/PRO-Sarampion-Rubeola.pdf
- Silva-Rico JC, Torres-Hinojal MC. Diagnóstico diferencial de los exantemas. Pediatría Integral 2014; 18(1): 22-36.
- Palacios-López CG, Durán-Mckinster C, Orozco-Covarrubias L, Saéz-de-Ocariz M, García-Romero MT, Ruiz-Maldonado R. Exantemas en pediatría. Acta Pediatr Mex 2015; 36: 412-23.

26. Diagnóstico Diferencial de los Exantemas Infecciosos en la Infancia. México: Secretaría de Salud, 2011.
27. Baker C. Red Book Atlas of Pediatric Infectious Diseases. 3er ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2017.
28. Kimberlin DW, et al. Measles. Red Book 2018, Committee on Infectious Diseases. 31st Ed. American Academy of Pediatrics; 2018.p.537-50.
29. C. P. (2015, September/October). Exantemas en Pediatría. Retrieved March, 2019, from [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0186-23912015000500412](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-23912015000500412)
30. J. E., & A. F. (2015, July/August). VIGILANCIA MICROBIOLÓGICA DEL SARAMPIÓN Y LA RUBÉOLA EN ESPAÑA. RED DE LABORATORIOS. Revista Española De Salud Pública, 4. doi:[http://scielo.isciii.es/pdf/resp/v89n4/06\\_colaboracion5.pdf](http://scielo.isciii.es/pdf/resp/v89n4/06_colaboracion5.pdf)
31. Cohen BJ, Doblas D, Andrews N. Comparison of plaque reduction neutralisation test (PRNT) and measles virus specific IgG ELISA for assessing immunogenicity of measles Vaccination Vaccine. 2008; 26: 6392-7
32. Herrera BI, Mascareñas de SA, Rodríguez BE, Comas GA, Ochoa PU. Estado actual del sarampión, comportamiento en Latinoamérica Rev Lat Infec Ped 2018; 31(4): 140-8
33. Helfand RF, Heath JL, Anderson LJ, Maes Ef, Guris D, Bellini WJ. Diagnosis of measles with an IgM capture EIA: the optimal timing of specimen collection after rash onset J Infect Dis. 1997; 175: 195-9
34. Santos CL, Reyes BM, Guerrero BM, Reyes GU. Fiebre en enfermedades exantemáticas comunes en: Reyes GU, Sánchez NL, González SN. (edits) Fiebre en el niño: diagnóstico y tratamiento 1a edición. Facultad de medicina de la Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca. 2019.
35. D. F. (2016, June). EMC - Pediatría. Retrieved March, 2019, from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1245178916779157>
36. Z. E. (2016). Queratitis por Sarampión. Retrieved 2019, from <http://sociedadcanariadeoftalmologia.com/wp-content/revista/revista-29/29sco17.h>
37. J., N. L., & M. (2015). Vigilancia epidemiológica en España del sarampión, la rubéola y el síndrome de rubéola congénita. Revista Española De Salud Pública. doi:[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1135-57272015000400005](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272015000400005)
38. WhO. Vaccine safety basics [Internet]. Adverse events following immunization. Vaccine reactions. 2013 [Consultado el 22 enero 2018].
39. bserved Rate of Vaccine Reactions Measles, Mumps and Rubella Vaccine. Geneva, Switzerland: World Health Organization, Global Vaccine Safety, Immunization, Vaccines and Biologicals; 2014. [Internet]. [Consultado el 25 enero 2018]. Disponible en: [http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tools/MMR\\_vaccine\\_rates\\_information\\_sheet.pdf?u](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/MMR_vaccine_rates_information_sheet.pdf?u)
40. Luevanos VA, Santos CL, Reyes HK, Reyes GU Fiebre postvacunal en: en Reyes GU, Sánchez NL, González SN. (edits) Fiebre en el niño: diagnóstico y tratamiento 1a edición. Facultad de medicina de la Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca. 2019.
41. Toledo-Ramírez MI, Romero-Peregrino R, Reyes GU, Luévanos-Velázquez A, Reyes-Hernández KL, Reyes-Hernández MU, Reyes-Hernández DP, López-Cruz G, Pérez-Pacheco O Reacción anafiláctica severa secundaria a la aplicación de la vacuna triple viral, Sarampión, Parotiditis y Rubeola (SPR). Bol Clin Hosp Infant Edo Son 2017; 34 (2)
42. Vega FL. La nutrición en el primer año de la vida. México: Harcourt Brace; 1997.p.121-33
43. Sociedad Argentina de Pediatría: Guía de Alimentación para Niños Sanos de 0 a 2 años. Ediciones SAP 2001, Comité de Nutrición; cáp. 4: 22-31.
44. Harbige LS. Nutrition and immunity with emphasis on infection and autoimmune disease. Nutr Health. 1996; 10 (4): 285-312.
45. Pasatiempo AMG, Taylor CE, Ross AC. Vitamin A status and the immune response to Pneumococcal polysaccharide: effects of age and early stages of retinol deficiency in the rat. J. Nutr. 1991; 121: 556-62.
46. Chen H, Zhuo Q, Yuan W, Wang J, Wu T. Vitamina A para la prevención de las infecciones agudas de las vías respiratorias inferiores en los niños de hasta siete años de edad. Cochrane Plus, 2008; 2(4): 1-25.
47. Moreira EE, Valdés IA, Rojo M, Martínez CH, López RI, Pacheco YI. Vitamina A, citología conjuntival y complicaciones clínicas en niños hospitalizados por neumonía. Bol Oficina Sanitaria Panam. 1996; 21(4): 283-90
48. OMS Mortalidad por sarampión Nota descriptiva 286 Oct 2011
49. Mata JL, Page FW. Respuesta inmune del desnutrido con especial referencia al sarampión hist. Library. poho.org/spans/Bol/v77n5p.4010.pdf
50. World Health Organization. Measles Fact Shect. No 255, april. 2012
51. Hernández PM. Sarampión enfermedad emergente (editorial) Rev Enf Infec Ped. 2004; 68: 99-101
52. D. Souza RM, D'Souza R. Vitamin A for treating measles in children (Cochrane review). En : The Cochrane Library. Oxford: Update Software. Issue I, 2004.
53. [http://www.who.int/elena/titles/vitamina\\_pneumonia\\_children/en/index.html2012](http://www.who.int/elena/titles/vitamina_pneumonia_children/en/index.html2012)
54. Dekker LH et al. Stunting associated with poor socioeconomic and maternal nutrition status and respiratory morbidity in Colombian schoolchildren. Food and Nutrition Bulletin, 2010, 31(2):242-250.
55. Wu T et al. Vitamin A for non-measles pneumonia in children. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2005, Issue 3, No.: CD003700.
56. Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995-2005: WHO global database on vitamin A deficiency. Geneva, World Health Organization, 2009.

57. The Vitamin A and Pneumonia Working Group. Potential interventions for the prevention of childhood pneumonia in developing countries: a meta-analysis of data from field trials to assess the impact of vitamin A supplementation on pneumonia morbidity and mortality. *Bulletin of the World Health Organization*, 1995, 73:609–19.
58. Glasziou PP, Mackerras DE. Vitamin A supplementation in infectious diseases: a meta-analysis. *BMJ*, 1993, 306:366–70.
59. de Pee S. Orange fruit is more effective than are dark-green, leafy vegetables in increasing serum concentrations of retinol and beta-carotene in schoolchildren in Indonesia. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1998; 68:1058–67.
60. de Pee S, Bloem MW. The bioavailability of (pro) vitamin A carotenoids and maximizing the contribution of homestead food production to combating vitamin A deficiency. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 2007; 77:182–92.
61. OMS Suplementación con vitamina A para mejorar los resultados terapéuticos en niños diagnosticados de infección respiratoria. Fundamento biológico, conductual y contextual. Recomendación abril 2011
62. Reyes GU, López CG, Sánchez CHN, Carbajal RL. Sarampión y vitamina A. *Rev Mex Puer Ped* 2000; 142(7): 196-200
63. American Academy of Pediatrics. en: Kimberlin DW, Bready MT, Jackson MA, Long SS ads. *Red Book 30 edit. Informe del comité de enfermedades infecciosas 2015*
64. M., & M. (2015). Sarampión, enfermedad prevenible, un reto su erradicación. *Rev Mex Ped* 2015; 82(2). doi:<http://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2015/sp152b.pdf>
65. R. (2017). El regreso del sarampión. Retrieved March, 2019, from [http://actamedica.medicos.cr/index.php/Acta\\_Medica/article/view/975/890](http://actamedica.medicos.cr/index.php/Acta_Medica/article/view/975/890)
66. Julca, A. O. (2018, September). El sarampión : El regreso de un viejo enemigo. *Rev Experim Med*. doi:<http://rem.hrlamb.gob.pe/index.php/REM/article/view/256/153>