

## Revista Mexicana de Patología Clínica

Volumen **52**  
Volume

Número **1**  
Number

Enero-Marzo **2005**  
January-March

*Artículo:*

Sarampión: Enfermedad milenaria, las nuevas estrategias.

I. Historia natural, diagnóstico y manejo integral

Derechos reservados, Copyright © 2005:  
Federación Mexicana de Patología Clínica, AC

Otras secciones de  
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in  
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*



Medigraphic.com

# Sarampión:

Enfermedad milenaria, las nuevas estrategias.

## I. Historia natural, diagnóstico y manejo integral

**Palabras clave:** Virus sarampionoso, patogenia, cuadros clínicos, epidemiología, diagnóstico, prevención.

**Key words:** Measles virus, pathogenesis, clinical manifestations, epidemiology, diagnosis, prevention.

Recibido: 26/05/2004  
Aceptado: 30/07/2004

Teodoro Carrada Bravo\*

\* Jefe de Educación Médica e Investigación, Hospital General de Zona y Medicina Familiar 2, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia:  
Dr. Teodoro Carrada Bravo  
Hospital General de Zona y Medicina Familiar 2  
Educación Médica e Investigación  
Av. Reforma núm. 702, Fraccionamiento Gámez  
36670, Irapuato, Guanajuato, México  
E-mail: teocamx@yahoo.es

### Resumen

El sarampión es una infección viral aguda causada por un *Morbillivirus* de la familia *Paramyxoviridae*. Los viriones son esféricos y pleomórficos con diámetro de 100 a 150 nm, la nucleocápside interna helicoidal de ARN-proteína, la envoltura lleva proyecciones superficiales cortas: la Hemaglutina (H) cónica y el peplómero de fusión (F) en forma de reloj de arena. El virus del sarampión salvaje no se propaga fácilmente en medios de cultivo celulares, en donde produce células sincitiales gigantes. El virus se demuestra por hemoabsorción de los eritrocitos de mono Rhesus. El sarampión se contagia por gotitas aéreas de las secreciones respiratorias expulsadas por personas infectadas. El periodo de incubación ha variado de 10 a 14 días. La fase prodrómica se manifiesta por malestar, fiebre, anorexia, conjuntivitis, tos y coriza; justamente antes de aparecer el exantema se manifiesta el enantema de Koplik como papulillas azul-grisáceas sobre fondo eritematoso. La neumonía genera 60% de las defunciones en lactantes; sólo uno de cada 1,000 enfermos desarrollará encefalitis aguda; la panencefalitis esclerosante subaguda es complicación rara y tardía. El método diagnóstico empleado más frecuentemente en los laboratorios es medir la respuesta serológica frente al virus; la prueba enzimática de inmuoabsorción (ELISA) es sensible y simple de realizar, puede adaptarse para titular la

### Summary

Measles is an acute viral infection caused by a *Morbillivirus* of the family *Paramyxoviridae*. Virions are pleomorphic spheres with a diameter of 100 to 250 nm, inner nucleocapsid is a coiled helix of protein-RNA, envelop bears short surface projections: conical-shaped hemagglutinin (H) and dumbbell-fusion (F) peplomer. Wild measles virus is rather difficult to propagate in tissue cultures, where it produces syncytial giant cells and virus can be detected by hemadsorption of Rhesus monkey erythrocytes. Measles is spread by air-droplets from respiratory secretions of infected persons. The incubation period ranges from 10 to 14 days. Prodromal phase is manifested by malaise, fever, anorexia, conjunctivitis, cough and coryza, just before the appearance of the rash, the Koplik's enanthem appears as bluish gray specks on a red base. Pneumonia accounts for 60 % of complications deaths in infants dying of measles. Only 1 in 1,000 patients develops acute encephalitis, but subacute sclerosing panencephalitis is a rare late complication. The most frequently used laboratory diagnostic methods is the serologic response to the virus. Enzyme-linked immunoabsorbent assay (ELISA) is sensitive and simpler to perform, it can be adapted to measure specific IgM antibody. Prevention is carried out by administration of live attenuated vaccines of Edmonston-Zagreb strains. This paper presents

IgM específica. La prevención se efectúa al administrar vacunas vivas atenuadas de la cepa Edmonston-Zagreb. Este trabajo presenta la historia natural, la virología y la epidemiología del sarampión, el diagnóstico de laboratorio, la prevención y manejo de la enfermedad.

## Introducción

El sarampión es una virosis humana exantemática, muy contagiosa, devitalizante y mortífera. Se transmite por gotitas aéreas de Flüge procedentes de las secreciones nasofaríngeas que los enfermos generan al estornudar, toser o hablar. Las epidemias incrementan el ausentismo escolar y las defunciones de niños débiles-malnutridos, lo que afecta la economía, la salud y el bienestar de las familias atacadas.<sup>1-4</sup> Este trabajo presenta la virología, la epidemiología-ecología de la enfermedad, los cuadros clínicos, la patogenia y los métodos de diagnóstico, así como la prevención-tratamiento de casos y epidemias.

## Virología

El virus sarampionoso (VISO) es prototipo del género *Morbillivirus* familia *Paramyxoviridae* (cuadro I). El reservorio único son los humanos susceptibles. Los viriones esféricos están envueltos por el manto o péplos bilipídico que rodea la nucleoproteína (NP) helicoidal de ARN, no-segmentado, de 17-

**Cuadro I.** Lista de *Morbillivirus* reconocidos.\*

1. Moquillo canino
2. Virus de la peste bovina (*rinderpest*)
3. Peste *des petit ruminants*
4. Moquillo de las focas
5. Moquillo de los delfines y marsopas
6. Virus del sarampión\*\*

\* Todos los hospedadores son animales de sangre caliente. La lista es pequeña, lo que sugiere la emergencia reciente de estos agentes.

\*\* El sarampión surgió como parásito humano cuando aparecieron ciudades grandes y hacinadas, con el número de susceptibles suficiente para mantener la transmisión endémica-epidémica.

the natural history, virology and epidemiology of measles, laboratory diagnosis, prevention and management of the disease.

18 nm de diámetro, el centro de la hélice hueca es de 5 nm, la distancia interhélice ~5 nm (figuras 1 y 2). La longitud aproximada de la nucleoproteína intacta es ~1 µm, pareciera ser que dentro de cada partícula se acomodan tanto la hebra (+) como la hebra (-)<sup>5,6</sup> (figuras 3 a 5).

Los antígenos superficiales del virus son dos glicoproteínas enclavadas transmembrana, a saber: La hemaglutina (H) cónica, sin actividad de neuraminidasa, y la proteína de fusión (F) en forma de reloj de arena, con dos terminales de tamaño igual.<sup>7</sup>

La masa del ARN, de polaridad negativa, es 4.5 x 10<sup>6</sup> Da.<sup>6,8</sup> El genoma con 16,000 nucleótidos de longitud ha sido totalmente secuenciado en la cepa vacunal Edmonston,<sup>5,9</sup> y lleva los códigos de proteínas estructurales y reguladoras principales (cuadro II, figura 3).<sup>10</sup> La glicoproteína H se absorbe sobre receptores de la célula-hospedadora y facilita la hemaglutinación de los eritrocitos de los monos del Viejo Mundo.<sup>2,10</sup> La proteína reguladora del complemento CD46, existente sólo en tejidos de primates, sirve de receptor para la H del virus sarampionoso.<sup>11</sup> La glicoproteína F induce la fusión entre la envoltura viral y la membrana celular, es la responsable de formar los sincicios, tan característicos del sarampión<sup>11</sup> (figuras 6 y 7).

En el laboratorio se acostumbra tipificar las cepas virales aisladas. Al aplicar los conocimientos sobre variación genética de los antígenos H y F, se han descrito ocho genotipos.<sup>12</sup>

El virus sarampionoso fue aislado por Enders y Peebles en 1954,<sup>13,14</sup> propagándolo en células de riñón humano primarias; más tarde se cultivó también en células renales de monos. El virus salvaje es difícil de cultivar *in vitro* porque sólo algunas pocas líneas celulares, como VERO, son permisivas para este agente. En células infectadas, se ha

**Cuadro II.** Proteínas estructurales y reguladoras del virus sarampionoso.

Proteínas virales (denominación)	Residuos de aminoácidos (número)	Peso molecular x 10 <sup>3</sup>	Localización		Funciones
			Virión	Célula hospedadora	
Nucleoproteína (NP)	525	60	NC*	Citoplasma-núcleo	Se une al ARN (+) y (-). Al pegarse con el ARN naciente, se cambia de transcripción a replicación.
Fosfoproteína (FP)	507	72	NC*	Citoplasma	Forma complejo con NC para regular la transcripción y junto con POG generará la polimerasa-ARN activada.
Polimerasa grande (POG)	2213	248	NC*	Citoplasma	Componente catalítico del complejo POG-FP (polimerasa de ARN-dependiente del ARN).
Proteína matriz (M)	335	37	Superficie interna del peplos	Sup. interna de membrana citoplásmica	Interactúa con las "colas" de H y F iniciando la maduración del virión. Al unirse a la nucleocápside inhibe la síntesis del ARN.
Hemaglutina (H)	617	80	Glicoproteína superficial	Glicoproteína transmembrana	Es responsable de la hemaglutinación. Al asociarse con F induce la fusión de las membranas.
Proteína de fusión (F)	553	60	Glicoproteína transmembrana	Glicoproteína de superficie	Facilita la entrada del virus y la fusión de las membranas. El precursor inactivo (Fo) se rompe en dos pedazos unidos por disulfuro F <sub>1</sub> y F <sub>2</sub> .
C	186	21	No está presente	Citoplasma y núcleo	Regula la síntesis del ARN.
V	298	40	No está presente	Citoplasma	Regula la replicación del genoma.

\* NC = Nucleocápside interna.

42

observado aumento de la refractibilidad y formación de sincicios multinucleares, pero en ausencia de tal efecto, se practica la hemoabsorción de los eritrocitos de mono Rhesus. La tipificación viral se hace con anticuerpos monoclonales inmunofluorescentes, o por método de reducción de placas.<sup>2,15,16</sup>

## Ecología

Los humanos son el único hospedador natural del virus sarampionoso, aunque algunos monos han sido infectados y les ha ocasionado sintomatología leve.<sup>17</sup> No ha sido factible infectar roedores de laboratorio, pero las cepas vacunales atenuadas sue-

len multiplicarse en tejido cerebral de cricetos y ratoncillos recién nacidos, inoculados por vía intracerebral.<sup>18,19</sup>

El virus sarampionoso es frágil frente a los ácidos, las enzimas proteolíticas, la luz intensa y la sequedad ambiental;<sup>20</sup> sin embargo, se mantiene viable dentro de gotitas aéreas por varias horas, particularmente cuando la humedad es baja; este hecho explicaría las epidemias surgidas casi siempre a fines del invierno y en primavera.<sup>21</sup>

El sarampión se transmite por vía aérea. Los enfermos suelen ser más infecciosos en periodo prodrómico tardío, cuando la tos y el escurrimiento nasal alcanzan pico máximo.<sup>17</sup> El virus ha sido aislado de secreciones rinofaríngeas sólo hasta dos

días después de haberse iniciado el exantema.<sup>22</sup> Se ha descrito el contagio epidémico en consultorios médicos<sup>23,24</sup> e instalaciones deportivas.<sup>25</sup> Hemos observado también la transmisión violenta y veloz en guarderías: un solo niño con coriza y conjuntivitis infectó a 64 no vacunados; también en escuelas y hospitales es incluso, sin duda, una de las virosis más contagiosas.<sup>25</sup>

La enfermedad natural induce la inmunidad protectora permanente,<sup>1</sup> como lo demostró Panum en la investigación clásica de la epidemia registrada en las islas Faroe.<sup>26</sup> Sin embargo, cuando se aplican vacunas antes de los nueve meses de edad, o se utilizan inmunógenos de potencia baja, el sarampión atacó aun cuando en la cartilla de vacunación estaba asentado tal antecedente;<sup>27</sup> por ejemplo, en San Luis Potosí, México, 19.5% de los niños con sarampión, mayores de 12 meses, estaban vacunados, pero no protegidos (falla vacunal).<sup>28</sup>

La razón principal de los brotes actuales es la baja cobertura vacunal en personas que sí la requieren. En poblaciones indígenas aisladas (como es el caso de la Sierra Nayarita, ciertos grupos marginados de urbes grandes y aquéllos resistentes a vacunarse), el virus suele causar estragos, propagándose rápidamente. Aunque suele ser importado de otras latitudes por medio de grupos inmigrantes y a través de aviones y jets de la era supersónica, el virus sarampionoso viaja y ataca sin aviso previo;<sup>29</sup> por ello, es indispensable reforzar la vigilancia epidemiológica, tarea no sólo de los epidemiólogos, sino de todo el personal sanitario.<sup>1,4</sup>

## Epidemiología

El sarampión ha seguido el patrón endémico-epidémico clásico en poblaciones con más de 300,000 habitantes. Los picos epidémicos estacionales se dan en invierno-primavera, cada dos o tres años, con incremento máximo cada 10 a 15 años.<sup>4</sup> El único reservorio es el hombre, la enfermedad es extremadamente transmisible y la tasa de ataque registrada ha sido cercana a 99.9% de los contactos; esto

es, las epidemias no pueden evitarse cuando la vacunación protectora no es aplicada pronto, con técnica y dosis correctas. El efecto mortífero y devastador de los brotes se da principalmente entre los lactantes menores malnutridos, o en personas susceptibles inmunocomprometidas<sup>30-34</sup> (figura 8).

El periodo de incubación es de siete a 18 días, alargándose a 21 cuando se administra inmunoglobulina humana. El periodo de contagiosidad comienza poco antes de los síntomas prodrómicos, extendiéndose hasta cinco días del exantema.<sup>1</sup> Con el uso generalizado de la vacunación antisarampionosa en las Américas, se registró descenso progresivo de la morbilidad, interrumpido por el gran brote de 1990 y por otro repunte menor en 1997; la enfermedad ha persistido en varios países sudamericanos durante el 2000 al 2004.<sup>1</sup>

Antes de 1972, en México, se notificaban 35,000 casos por año. En el lapso 1989-1990 se registró mortífera pandemia de 100,000 casos y más de seis mil defunciones, es decir, el sarampión pasó a ocupar la quinta causa de mortalidad infantil.<sup>35-37</sup> Al haberse fortalecido la vigilancia epidemiológica, se reforzaron las campañas de vacunación. La cobertura poblacional estimada estaba posiblemente arriba de 95%, en niños de uno a cuatro años. En 1997-1999 no hubo casos.

En México se investiga y hace seguimiento de 2,000 casos de enfermedad febril exantemática (EFE) por año. A pesar de tan arduo trabajo, en el año 2000 se reintrodujo el virus por dos importaciones de Europa; hubo 30 casos registrados en cuatro entidades federativas. En 2001 se confirmaron sólo tres casos importados; el primero estuvo expuesto frente a un enfermo asiático de los Estados Unidos. En el 2003 hubo dos epidemias, en abril y la primera semana de julio con 22 casos, la segunda comenzó a fines de julio, ambas ocurrieron en el Estado de México y el Distrito Federal.<sup>36,37</sup> El virus aislado en el laboratorio correspondió a cepa procedente de Japón-Corea. El cuadro III muestra nueve casos confirmados por estudio clínico-serológico.

**Cuadro III.** Casos de sarampión confirmados en la República Mexicana, Distrito Federal y Estado de México. 2003\*

Sexo	Edad	Inicio cuadro	Primera muestra*	Resultado
Femenino	11 meses	09/05/2003	Serología (+)	Positivo
Masculino	27 años	01/05/2003	Serología (+)	Positivo
Masculino	10 meses	01/06/2003	Serología (+)	Positivo
Masculino	2 años	02/06/2003	Serología (+)	Positivo
Femenino	11 meses	11/06/2003	Serología (+)	Positivo
Femenino	9 meses	10/06/2003	Serología (+)	Positivo
Femenino	9 años	05/06/2003	Serología (+)	Positivo

\* Se investigaron 172 casos sospechosos, pero la confirmación serológica de la IgM específica por ELISA-indirecta y ELISA de captura se obtuvo sólo en seis enfermos.

FUENTE: Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud, 2003.

44

En el 2004 hubo nuevos brotes en varios estados del país. Hasta el 17 de mayo se habían confirmado 61 casos: Distrito Federal 43, Estado de México 15, Coahuila dos y Campeche uno (Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud de México). La prioridad ha sido vacunar en escuelas primarias, secundarias, preparatorias y universidades, a los alumnos y maestros, en el grupo de edad 12 a 39 años, y al personal sanitario.

En 2003, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el *Centers for Disease Control* (CDC) de los Estados Unidos de América publicaron la *Monografía sobre Mortalidad Global por Sarampión y estrategias de eliminación en diferentes regiones del mundo*; debe ser consultada por los interesados.<sup>38</sup>

## Patogenia

El virus sarampiñoso penetra e invade el epitelio respiratorio<sup>39</sup> y se produce la viremia primaria al multiplicarse en los leucocitos y células del sistema retículo-endotelial.<sup>40</sup> El virus ha sido aislado a partir de leucocitos obtenidos de los enfermos sarampiñosos;<sup>41</sup> *in vitro* ha podido propagarse en linfocitos B, T y monocitos,<sup>42</sup> pero también se infectan los epitelios y endotelios, además del timo, bazo, ganglios linfáticos, hígado, conjuntiva y pulmones.<sup>42,43</sup>

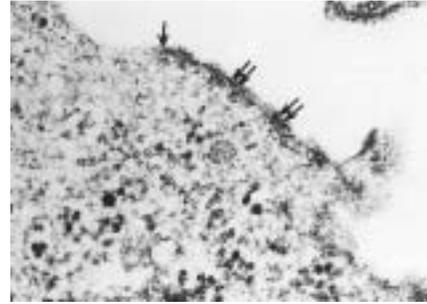
Durante la segunda viremia es afectada toda la mucosa del aparato respiratorio, causante del catarro nasal, la tos y las imágenes de neumonitis intersticial; ocasionalmente genera bronquiolitis y neumonía bacteriana agregada.<sup>1</sup> En el estudio histopatológico de la piel y las mucosas se han observado focos de necrosis, presencia de células sincitiales con cuerpos de inclusión intranuclear<sup>44-46</sup> (*figuras 9 a 11*).

Se ha reconocido que la aparición del exantema cursa en paralelo con la síntesis de inmunoglobulinas de las clases IgM e IgG específicas; los anticuerpos neutralizantes sintetizados interrumpen la contagiosidad de la enfermedad (*figura 12*). Algunos autores sostienen que las lesiones mucocutáneas son resultado de la hipersensibilidad del hospedador frente al virus.<sup>46</sup> Los antígenos del virus sarampiñoso se han encontrado en piel y mucosas atacados tempranamente.<sup>43</sup> Todos están de acuerdo en afirmar que la inmunidad celular es decisiva en la defensa contra el virus sarampiñoso: los niños con agammaglobulinemias generalmente sí desarrollan el exantema; pero aquéllos con deficiencias de la inmunidad celular suelen desarrollar la neumonía de células gigantes de Hecht, sin exantema,<sup>47,48</sup> de pronóstico muy grave.<sup>49</sup>

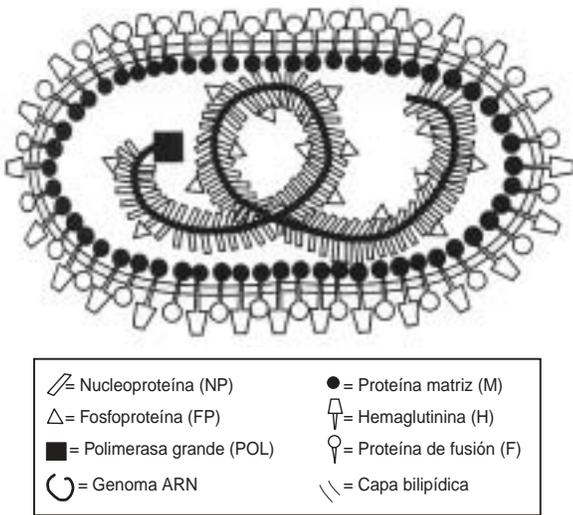
Durante la infección por virus sarampiñoso se activan los linfocitos T CD8 y CD4, pero en la fase de



**Figura 1.** Virión del virus sarampiñoso. La partícula de forma ovoide está limitada por la matriz (M) electrodensa. Lleva adentro la nucleocápside helicoidal enrollada; sobre la superficie se ven los peplómeros H y F. Tinción negativa de ácido fosfotúngstico x 110,000.

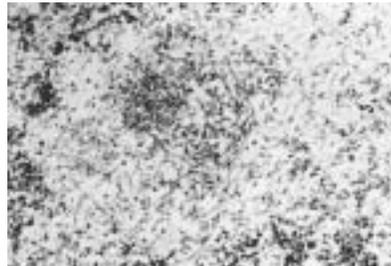
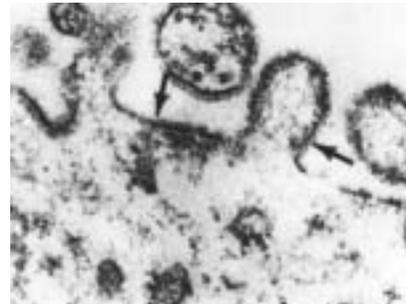


**Figura 3.** Corte ultrafino de células VERO infectadas por virus sarampiñoso. Sobre la membrana celular se ven tres "brotocillos gemantes" electrodensos (flechas), de donde saldrán al exterior los viriones infectantes. Microscopía electrónica de transmisión (MET) x 120,000.



**Figura 2.** Modelo estructural del virus sarampiñoso. En la capa bilipídica externa encajan los peplómeros H (cónico) y F (en reloj de arena). La fosfoproteína está engastada sobre la nucleoproteína ligada al ARN del genoma viral. Compárese con la *figura 1*.

**Figura 4.** Virus sarampiñoso gemante de célula VERO infectada. Un virión (flecha derecha) está unido a la membrana celular; el otro es libre y esférico (izquierda), recubierto por los peplómeros. MET x 140,000.



**Figura 5.** Nucleocápside del virus sarampiñoso purificada. Se muestra la estructura túbulo-helicoidal del ARN, obtenido en células VERO sobreinfectadas en el laboratorio. MET x 90,000.

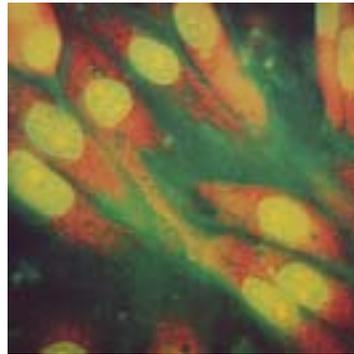
recuperación se ha observado elevación de citocinas inmunosupresoras como interleucina-4, responsable de la linfopenia relativa y la negativización de la prueba tuberculínica; tal respuesta desfavorable guarda relación con la reactivación de la tuberculosis observada en periodo tardío de la enfermedad.<sup>50</sup>

### Cuadro clínico

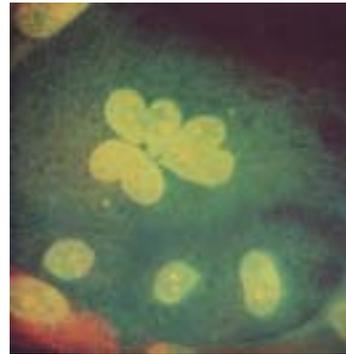
El periodo prodrómico dura cuatro días. Se ha caracterizado por fiebre de 39 a 40° C, malestar y

anorexia, tos seca, catarro oculonasal intenso, fotofobia y manchas de Koplik (*figura 13*), aparecidas sobre mucosa oral en la zona de los carrillos cercana al segundo molar inferior. Morfológicamente, son papulillas blanco-azulosas, con diámetro de 0.1 a 0.3 mm, semejantes a "granos de arena", rodeadas por halo eritematoso. Después de 48 horas de haberse manifestado el signo de Koplik, es cuando la coriza y la contagiosidad alcanzan el máximo.<sup>51,52</sup>

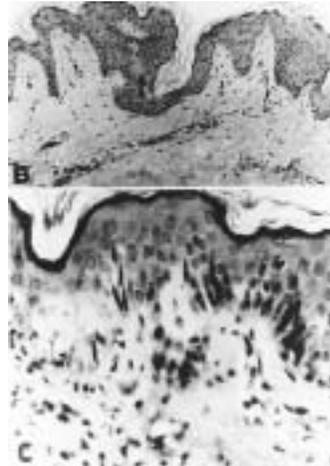
**Figura 6.** Monocapa de riñón de mono Rhesus. El citoplasma se tiñe rojo-naranja (ARN-celular). El color verde manzana nuclear representa el ADN-celular. Tinción de acridina-naranja, fotografiada bajo luz ultravioleta. x 1,000.



**Figura 7.** Monocapa riñón de mono Rhesus infectado por virus sarampiñoso. Se ha formado sincicio multinucleado, inducido por F (proteína de fusión) viral. Comparese con la figura 6, no infectada. Tinción acridina-naranja x 1,000.



**Figura 8.** Niño pequeño con sarampión. Obsérvese la rinoconjuntivitis intensa y el exantema morbiliforme sobre cara, hombros y cara anterior del tórax. El enfermo febril (39.9° C) dejó de comer y comenzó a perder peso rápidamente.



**Figura 9.** Corte histológico de mácula morbiliforme sarampiñosa. Edema intenso de la unión dermoepidérmica, hinchazón de los endotelios e infiltrado inflamatorio perivascular de macrófagos y linfocitos. Tinción HE x 400.



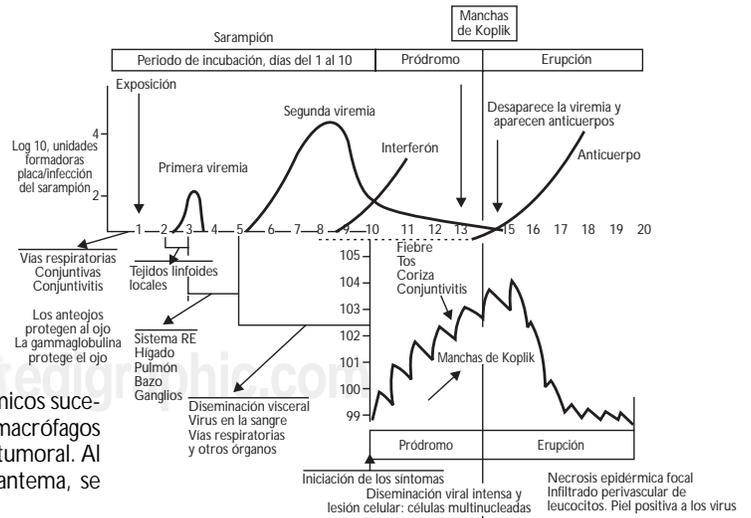
**Figura 10.** Histopatología de la mancha de Koplik. Edema intenso epidérmico, acantosis moderada y vesiculación superficial. Infiltrado linfoplasmocitario subepidérmico. Tinción HE x 400.



**Figura 11.** Frotis de secreción nasal, obtenido de niño sarampiñoso. Célula multinucleada sincicial; los nucléolos son muy prominentes. Tinción de Giemsa x 750.

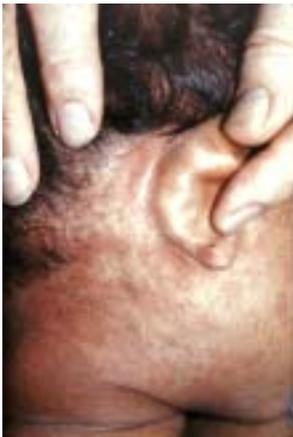
**Figura 12.** Esquema patogénico. Dos periodos virémicos sucesivos; la participación de linfocitos T-CD4 activa los macrófagos que liberan interferón gamma y el factor de necrosis tumoral. Al subir los anticuerpos neutralizantes, se abate el exantema, se inicia la recuperación.

**PATOGENIA DEL SARAMPIÓN Y REACCIÓN DEL HUÉSPED A ESTA INFECCIÓN**





**Figura 13.** El exantema de Koplik es patognomónico de sarampión. Los granillos blanquecinos resaltan sobre fondo eritematoso de la mucosa. Cortesía del profesor Saúl Krugman.



**Figura 14.** Al inclinar el pabellón auricular hacia adelante, pudo demostrarse la presencia de máculas rojizas, coincidentes con la elevación de la fiebre.



**Figura 16.** Exantema, cuarto día. La marcha centrifuga de la erupción sarampionosa se demuestra claramente en niños de piel blanca. Obsérvese las lesiones en extremidades superiores.



**Figura 18.** Sarampión hemorrágico grave. Obsérvese el edema palpebral, las lesiones ulcerosas buco-labiales. Este niño presentó también neumonitis intersticial e insuficiencia respiratoria aguda.



**Figura 19.** Periodo descamativo. Desprendimiento de las escamillas furfuráceas y tinte cutáneo café claro característico del sarampión. Las escamas de la escarlatina son más grandes, se desprenden "en flecos".



**Figura 15.** Segundo día del exantema. Las máculas rojizas abarcan cara y cuello, con tendencia a ser confluentes.



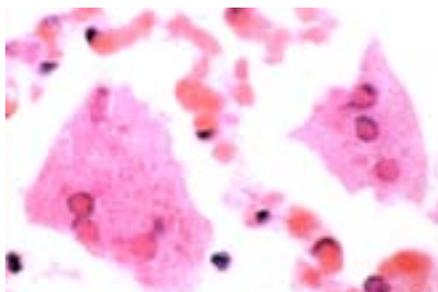
**Figura 17.** El exantema macular se torna maculopapular y confluyente (morbilliforme). En el diagnóstico diferencial, debe tenerse en mente rubéola, mononucleosis infecciosa, dengue clásico y dermatitis alérgica medicamentosa.



**Figura 20.** Placa radiográfica posteroanterior del tórax. Adolescente sarampionoso, reforzamiento de trama hilar y opacidades reticulonodulares bilaterales. El estudio radiográfico no permite diferenciar la neumonitis viral primaria de la infección bacteriana agregada.

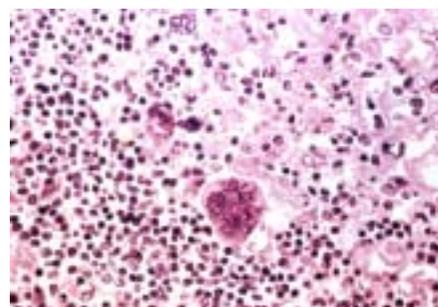


**Figura 21.** Niña de ocho años, tuvo sarampión a los dos años de edad. Lucía saludable y de buen aspecto.

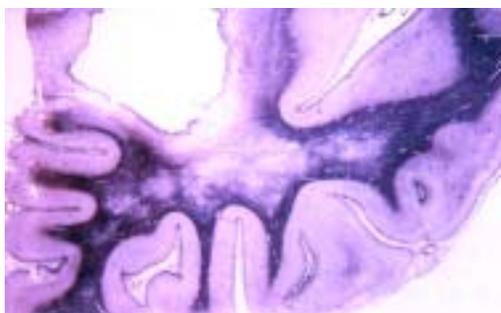


**Figura 25.** En niños con SIDA y sarampión, son muy abundantes los sincicios en piel, mucosas, pulmones, riñón y otros órganos. La presencia de inclusiones Cowdry tipo A intranucleares es hallazgo frecuente. Tinción HE-Giemsa x 1,000.

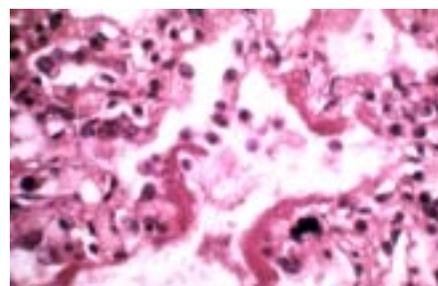
**Figura 22.** Misma enferma de la figura 21, vista a los 11 años. Sufrió demencia y deterioro neurológico progresivo. El título de IgG antisarampiñoso en líquido cefalorraquídeo, de 1:64, se elevó progresivamente a 1:256 (técnica de ELISA).



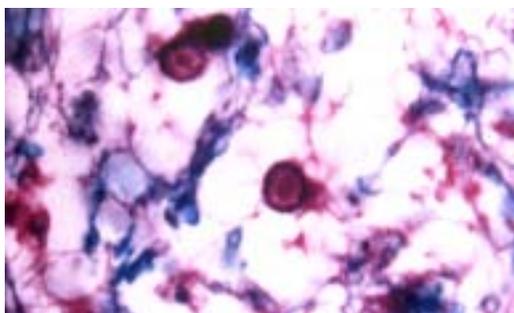
**Figura 26.** Corte histológico del apéndice. Se observa el tejido linfoides con presencia de célula piriforme, multinucleada. La reacción de polimerasa en cadena inversa fue positiva para virus sarampiñoso. Tinción HE x 350.



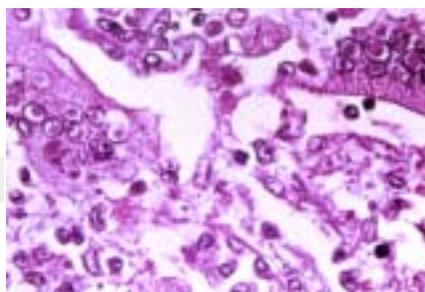
**Figura 23.** Estudio *post mortem*. Se demostró encéfalo duro con focos de desmielinización y gliosis de la sustancia blanca. Se diagnosticó panencefalitis subaguda esclerosante. Tinción de fibrillas gliales de Holzer x 400.



**Figura 27.** Neumonitis sarampiñosa. La presencia de membranas hialinas eosinofílicas dentro de los alvéolos es de observación frecuente en la necropsia.



**Figura 24.** En otros cortes del tejido cerebral, se encontraron inclusiones eosinofílicas del ARN-viral. Tinción luxol-fast-blue y HE x 1,000.



**Figura 28.** Corte histológico del pulmón. Inclusiones virales intranucleares e intracitoplásmicas, eosinofílicas, dentro de los sincicios celulares. Tinción HE x 525.

El exantema morbiliforme inicia detrás de las orejas (*figura 14*), avanza sobre la cara (*figura 15*), cuello, tronco y extremidades (*figuras 16 y 17*). En casos graves, las lesiones se hacen confluentes o hemorrágicas; los enfermos se ven edematosos y decaídos<sup>1</sup> (*figura 18*). En niños malnutridos graves se ha observado sangrado intenso por boca, nariz e intestino.

El periodo descamativo evoluciona en cuatro a cinco días; las escamitas son muy finas, casi imperceptibles (*figura 19*). Se ha descrito microadenopatía generalizada, esplenomegalia, laringotraqueobronquitis<sup>3</sup> y neumonía intersticial<sup>27,50</sup> (*figura 20*). La biometría hemática demuestra leucopenia; los enfermos más graves cursan con linfopenia y signos de inmunodeficiencia celular, particularmente los lactantes con desnutrición de segundo y tercer grado.<sup>4</sup> Caso clínicamente sospechoso es aquél con catarro oculonasal intenso, signo patognomónico de Koplik y exantema maculopapular centrífugo, seguido por descamación fina.<sup>33,52</sup>

En adolescentes y adultos se ha observado elevación de las transaminasas y de la deshidrogenasa láctica, asociada significativamente a las complicaciones ( $p = 0.001$ ; razón de momios = 42.0; intervalo de confianza 95% = 2.42-20.41), además de neumonitis intersticial (55%), hepatitis (33%) y neumonía bacteriana asociada.<sup>53,54</sup>

La encefalomiелitis aguda posinfecciosa se ha registrado en uno de cada mil casos de sarampión. Más rara vez se ha diagnosticado la panencefalitis subaguda esclerosante; ocurre después de seis a ocho años de haber tenido sarampión, predomina en mujeres en relación 4:1 contra hombres, caracterizada por crisis convulsivas, cambios de personalidad, deterioro motor e intelectual progresivos (*figuras 21 y 22*), discinesias extrapiramidales (coreoatetosis) y pérdida de la visión. Los enfermos tienen títulos de anticuerpos elevados, tanto en suero como en líquido cefalorraquídeo. En la necropsia se ha encontrado encefalitis difusa, gliosis y desmielinización de la sustancia blanca. Microscópicamente, existe degeneración neuronal, hipertrofia de astrocitos y proliferación de la microglia<sup>55,56</sup>

(*figuras 23 y 24*), con cuerpos de inclusión viral en neuronas y células gliales.<sup>55,56</sup>

## Diagnóstico

Es importante registrar los datos encontrados en el expediente clínico, hacer la notificación inmediata por la vía más rápida, tomar muestra de sangre para serología y titulación de IgM-específica, así como solicitar biometría hemática completa. En caso de defunción, deberá solicitarse estudio *post-mortem* completo e investigación neuropatológica (*figura 25*). Es deseable intentar el aislamiento del virus sarampionoso y realizar la investigación domiciliaria de todos los contactos (vigilancia epidemiológica activa) y la vacunación de los susceptibles.<sup>57</sup> En cortes histológicos de ganglios o del apéndice puede demostrarse la presencia de células gigantes (*figura 26*). En los pulmones se ha encontrado membranas hialinas intraalveolares (*figura 27*); y en la neumonitis sarampionosa de los inmunodeficientes se ha detectado predominio de sincicios, cargados de inclusiones eosinofílicas características (*figura 28*).

El aislamiento del virus sarampionoso en el laboratorio es difícil;<sup>5</sup> estará indicado en casos de muerte por neumonitis o enfermos inmunodeficientes con respuesta serológica de anticuerpos mínima.<sup>57</sup> La inmunofluorescencia directa del exudado nasal o sedimento urinario es un procedimiento rápido, pero disponible en pocos laboratorios.<sup>15</sup> Se ha descrito que la reacción de polimerasa en cadena inversa sirve para demostrar la presencia del ARN-viral.<sup>58</sup>

Lo más usual en los laboratorios es medir la respuesta serológica o (títulos de anticuerpos) en muestras pareadas. La técnica de inmunoabsorción enzimática (ELISA) es sensible, práctica y suele adaptarse para titular IgM en muestra única y fase aguda de la enfermedad.<sup>5</sup> En México se ha utilizado ELISA para investigación seroepidemiológica.<sup>59</sup> El método del inmunoensayo en mancha, de coste bajo, ha sido estandarizado para rubéola-sarampión y podría aplicarse en laboratorios clínicos pequeños.<sup>60,61</sup>

## Prevención y tratamiento

La Organización Mundial de la Salud ha publicado un documento normativo sobre manejo integral del sarampión.<sup>62</sup> Debería ser difundido en unidades de primer nivel y centros de atención pediátrica. El *cuadro IV* resume los principios básicos del tratamiento.<sup>63</sup>

La estrategia de vacunación con cepa Edmonston-Zagreb suele generar tasas más altas de seroconversión que la vacuna Schwarz.<sup>64</sup> Adviértase que los inmunógenos disponibles, a dosis estándar, han logrado seroconversión en 95% de vacunados, es decir, quedaría todavía 5% susceptibles que, al irse acumulando anualmente, será causa de brotes tardíos en adolescentes y adultos jóvenes.<sup>35</sup> También es cierto que la vacuna administrada a pequeños de seis meses tuvo seroconversión baja de 70%, en comparación de 95% logrado en niños de nueve meses, fenómeno explicable por la interferencia de la inmunidad pasiva mediada por transferencia de IgG materna;<sup>27</sup> por tales razones se ha recomendado: mantener coberturas de vacunación contra rubéola-sarampión arriba de 95%, promover la vacunación, con segunda dosis, en todos los alumnos inscritos en los centros educativos y, sobre todo, educar a la población y personal sanitario, reforzar la vigilancia activa, e impulsar por todos los medios la mejor nutrición de lactantes y escolares.<sup>65,66</sup> Estas actividades, aparentemente simples, requieren compromiso político sostenido, la organización y coordinación excelente del Sector Salud, la participación activa de la gente y "acción rápida" para reducir el impacto negativo y devastador de las epidemias.<sup>61</sup>

## Discusión

Con los medios y recursos disponibles es, por ahora, imposible erradicar el sarampión del mundo.<sup>27</sup> La pobreza creciente, la epidemia mundial gigantesca del VIH-SIDA, las limitantes técnicas de las vacunas disponibles y la explosión demográfica, son fac-

tores adversos en la lucha antisarampionosa. No obstante, algunos pocos países han logrado avances notables, como es el caso de Cuba,<sup>67</sup> Finlandia, Australia y Japón, con estrategias y recursos diferentes.<sup>68</sup>

México no está a la zaga, se ha logrado mucho y podrían obtenerse mejores resultados con el interés y apoyo de los mejor preparados y más comprometidos profesionales de la salud. La última defunción se registró en 1995 y los brotes han sido bien manejados. Lo importante es difundir el saber acumulado, hacer propuestas creativas y flexibles, promover vigorosamente la enseñanza sobre el sarampión en las escuelas de medicina y en las de enfermería.

Aprender para mejorarse, sobre esta base, preparé esta monografía ilustrada, espero sirva como fuente de información confiable y actualizada. Debe fomentarse también la investigación profunda de las enfermedades exantemáticas transmisibles, muy particularmente del sarampión: azote viejo y enemigo peligroso, que no será fácil vencer. El virus sarampionoso guarda todavía muchos secretos y sorpresas que deben ser pacientemente desentrañados: tal es el reto del porvenir.<sup>69,70</sup>

## Agradecimientos

Dedico este trabajo a la memoria de mis Maestros brillantes de Virología Médica: Profesor Dr. Anthony P. Waterson, Director *Department of Electron Microscopy and Medical Virology, The Royal Postgraduate Medical School, University of London, Inglaterra*, y Profesor Dr. Noel-Griest, *Chief Research Virologist, The Ruhhill Hospital, University of Glasgow, Escocia*. Bajo su dirección empecé a investigar el sarampión en la clínica y en el laboratorio, justo es reconocer su gran mérito, dedicación y vocación docente, de alta calidad. Los Drs. Saúl Krugman, Jennifer Rota, PJ Lackman y Jorge Fernández de Castro me dieron acceso a sus publicaciones y colecciones iconográficas, sin su ayuda no hubiera sido posible este trabajo. El Sr. Horacio Luna Fernández, mi secretario particular, me auxi-

**Cuadro IV.** Manejo integral del sarampión.

1. Anticipar complicaciones en grupos de riesgo alto: pobreza extrema, baja cobertura vacunal o infantes muy pequeños inmunocomprometidos por VIH-SIDA, o desnutrición grave.
2. Hospitalizar a los más graves: neumonía grave, deshidratación, croup o enfermedades neurológicas.
3. Administrar paracetamol si la temperatura excede 39° C.
4. Estimular lactancia materna y dietas locales aceptables.
5. Tratamiento con vitamina A para reducir la mortalidad.
6. Dar apoyo nutricional y rehidratar a los enfermos; el sarampión es muy catabólico, reduce el apetito e incrementa la desnutrición existente.
7. Tratar y proteger los ojos para evitar ceguera.
8. Usar antibiótico sólo cuando haya indicación médica, por ejemplo, en la neumonía bacteriana agregada.
9. Monitorear el crecimiento del niño enfermo.
10. Educar a la familia, promover la participación comunitaria en acciones preventivas.
11. Vacunar todos los susceptibles con inmunógeno potente y de calidad de acuerdo a la Norma Técnica vigente.

Fuente: Modificado del Documento OMS, 1996 (referencia 63).

lió en la difícil tarea de localizar citas bibliográficas y elaborar el manuscrito final.

## Referencias

1. Kumate J. Sarampión. En: Kumate J, Gutiérrez G, Muñoz O, Santos-Preciado JI (eds). *Manual de infectología clínica*. 16a ed. México, DF: Méndez Ed, 2001: 377-386.
2. Gershon A. Measles virus (Rubeola). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and practices of infectious diseases*. 5th ed. Filadelfia: Churchill-Livingstone, 2000: 1801-1809.
3. Avila-Figueroa C, Navarrete-Navarro S, Martínez-Aguilar M, Ruiz-Gutiérrez E, Santos JI. Complicaciones en niños con sarampión. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1990; 47: 520-523.
4. Carrada-Bravo T, Velázquez-Díaz G. El impacto del sarampión en México. *Sal Pub Mex* 1980; 22: 359-408.
5. Bellini WJ, Rota JS, Rota PA. Virology of Measles Virus. *J Infect Dis* 1994; 170 (suppl): S15-23.
6. Lund GA, Tirrel DLJ, Bradley RD, Scraba DG. The molecular length of measles virus RNA and the structural organization of measles nucleocapsids. *J Gen Virol* 1984; 65: 1535-1542.
7. Norrby E, Oxman M. Measles virus. In: Fields BN, Knipe DM, Chanock RM (eds). *Field virology*. 2nd ed. Vol 1. Nueva York: Raven Press, 1990: 1013-1044.
8. Baczko K, Billeter M, ter Meulen V. Purification and molecular weight determination of measles virus genomic RNA. *J Gen Virol* 1983; 64: 1409-1413.
9. Rozenblatt S, Eizanberg O, Ben-Levy R, Lavie V, Bellini WJ. Sequence homology within the morbillivirus. *J Virol* 1985; 53: 684-690.
10. Griffin DE, Bellini WJ. Measles. In: Fields BN. *Virology*. Nueva York: Raven Press, 1996: 1267-1312.
11. Nanche D, Varior-Krishnan G, Cervoni F. Human membrane cofactor protein (CD46) acts as a cellular receptor for measles virus. *J Virol* 1993; 67: 6025-6032.
12. Bellini WJ, Rota PA. Genetic diversity of wild-type measles viruses: Implications for global measles elimination programs. *Emerg Infect Dis* 1998; 4: 29-35.
13. Enders JF, Peebles TC. Propagations in tissue culture and cytopathogenic agents from patients with measles. *Proc Soc Exp Biol Med* 1954; 86: 277-278.
14. Enders JF. Measles virus, historical review, isolation and behavior in various systems. *Am J Dis Child* 1962; 103: 282-299.
15. Schiff GM. Measles (rubeola). In: Lennette EH (ed). *Laboratory diagnosis of viral infections*. 2a ed. Nueva York: Marcel-Dekker, 1992: 535-547.
16. Rota PA, Liffick SL, Rota JS, Katz RS, Redd S, Papania M. Molecular epidemiology of measles viruses in the United States, 1997-2001. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 902-908.
17. Kempe CH, Fulginiti VA. The pathogenesis of measles virus infection. *Arch Ges Virusforsch* 1965; 16: 103-112.
18. Burnstein T, Frankel JW, Jensen JH. Adaptation of measles virus in suckling hamster. *Proc Soc Exp Biol Med* 1958; 17: 507-513.
19. Imagawa DT, Adams JM. Propagation of measles virus in suckling mice. *Proc Soc Exp Biol Med* 1958; 98: 567-572.
20. Waterson AP. Measles virus. *Arch Ges Virusforsch* 1965; 16: 57-65.
21. De Jong JG. The survival of measles virus in air, in relation to the epidemiology of measles. *Arch Ges Virusforsch* 1965; 16: 97-104.
22. Ruckle G, Rogers KD. Studies with measles virus II Isolation of virus and immunologic studies in persons who have had the natural disease. *J Immunol* 1957; 78: 341-357.
23. Bloch AB, Orenstein W, Ewing WM. Measles outbreak in a pediatric practice: Airborne transmission in an office setting. *Pediatrics* 1985; 75: 767-783.
24. Remington PL, Hall W, Davis IH. Airborne transmission of measles in a physicians office. *JAMA* 1985; 253: 1574-1577.
25. Ehresmann KR, Hedberg CW, Grimm MB. And outbreak of measles at an international sporting event with airborne transmission in a domed stadium. *J Infect Dis* 1995; 171: 679-683.
26. Panum P. Observations made during the epidemic of measles on the Faroe Islands in the year 1846. *Med Classics* 1938-39; 3: 829-851.
27. Duke T, Mgone ChS. Measles: No just another viral exanthem. *Lancet* 2003; 361: 763-773.
28. Rentería-Cardenas A. Sarampión. En: Martínez y Martínez R. *La salud del niño y del adolescente*. 4a ed. México, DF: Manual Moderno, 2001; 674-678.
29. Rota JS, Heath JL, Rota PA, King GE, Celma ML, Carbaña G. Molecular epidemiology of measles virus: Identification of pathways

- of transmission and implications for measles elimination. *J Infect Dis* 1996; 173: 32-37.
30. Carrada-Bravo T. El sarampión en la República Mexicana. *Bol Medicina al Día IMSS (Mex)* 1978; 23 (1): 89-90.
  31. Carrada-Bravo T. Datos para la epidemiología del sarampión en la República Mexicana. Investigación preliminar. *Sal Pub Mex* 1979; 21: 497-519.
  32. Fernández de Castro J. Measles in Mexico. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 422-426.
  33. Carrada-Bravo T. Guía diagnóstica para la notificación del sarampión. *Rev Med IMSS* 1982; 20: 211-215.
  34. Carrada-Bravo T. Resurgimiento del sarampión en México. Avances y perspectivas. *Rev Mex Pediatr* 1985; 52: 461-469.
  35. Velásquez O, Alvarez LC, Lezama FM, Ávila FC. Panorama epidemiológico del sarampión en México. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1990; 47: 462-473.
  36. Secretaría de Salud. Prevención y vigilancia epidemiológica del sarampión en México. *Bol Epidemiol (Mex)* 2003; 20 (31): 1-3.
  37. Secretaría de Salud. Vigilancia epidemiológica de sarampión en México y el riesgo latente de su reintroducción. *Bol Epidemiol (Mex)* 2003; 20 (3): 1-2.
  38. Strebel P, Cochi S, Grabowsky M, Bilous J, Hersh B, Okwo-Bele J et al. Global measles mortality reduction and regional elimination: A status report. *J Infect Dis* 2003; 187 (suppl): S1-300.
  39. Kress S, Schluederberg AE, Hornick RB. Studies with live attenuated measles-virus vaccine. *Am J Dis Child* 1961; 101: 701-708.
  40. Fenner F. The pathogenesis of the acute exanthems. *Lancet* 1948; 4: 265-271.
  41. Gresser I, Chany C. Isolation of measles virus from the washed leucocytic fraction of blood. *Proc Soc Exp Biol Med* 1963; 113: 695-699.
  42. Joseph BS, Lampert PW, Oldstone MBA. Replication and persistence of measles virus in defined subpopulations of human leukocytes. *J Virol* 1975; 16: 1638-1649.
  43. Sergiev PS, Ryazantseva NE, Shroit IG. The dynamics of pathological processes in experimental measles in monkeys. *Acta Virol (Engl)* 1960; 4: 265-277.
  44. Suringa DWR, Bank LJ, Ackerman AB. Role of measles virus in skin lesions and Koplik's spots. *N Engl J Med* 1970; 283: 1139-1148.
  45. Kimura A, Tosaka K, Nakao T. Measles rash I: Light and electron microscopic study of skin eruptions. *Arch Virol* 1975; 47: 295-309.
  46. Kimura A, Tosaka K, Nakao T. An immunofluorescent and electron microscopic study of measles skin eruptions. *Tohoku J Exp Med* 1975; 117: 245-258.
  47. Lackmann PJ. Immunopathology of measles. *Proc R Soc Med* 1974; 67: 12-23.
  48. Enders JF, McCarthy K, Mitus A. Isolation of measles virus at autopsy in case of giant cell pneumonia without rash. *N Engl J Med* 1959; 261: 875-884.
  49. Mitus A, Holloway A, Evans AE. Attenuated measles vaccine in children with acute leukemia. *Am J Dis Child* 1962; 103: 413.
  50. Oxman MN. Measles Virus. In: Richman DG, Whitley RJ, Hayden FG. *Clinical virology*. 2nd ed. Washington DC: ASM-Press, 2002; 791-828.
  51. Carrada-Bravo T. Guía diagnóstica del sarampión (clínica y epidemiológica). *Rev Mexicana Pediatr* 1985; 52: 461-496.
  52. Carrada-Bravo T. El diagnóstico y prevención del sarampión. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1983; 40: 221-226 y 268-273.
  53. Casanova-Cardiel L, Hermida-Escobedo C. Sarampión en el adulto joven. Características clínicas en 201 casos. *Rev Invest Clin (Mex)* 1994; 46: 93-98.
  54. del Río-Chiriboga C, Orzechowski RA. Sarampión en adultos: características clínicas en 25 pacientes hospitalizados. *Enfer Infecciosas Microbiol (Mex)* 1996; 16: 12-15.
  55. Ramón-García G, Cabrera-Muñoz L, Sadowski-Pine S, Santos-Preciado JJ, Hernández-Mote RR, Valencia-Mayoral P. Sarampión en dos pacientes con SIDA. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995; 52: 112-118.
  56. Case Records of the Massachusetts General Hospital. 15-1998. *New Engl J Med* 1998; 338: 1448-1456.
  57. Carrada-Bravo T. Nuevas observaciones del sarampión en México. Investigaciones recientes y perspectivas epidemiológicas. *Rev Enfer Infecciosas Pediatr (Mex)* 1990; 4(14): 39-47.
  58. Matsuzono Y, Narita M, Ishuguro N. Detection of measles virus from clinical samples using polimerasa chain reaction. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 289-293.
  59. Herrera-Basto EA, Santos-Preciado JJ, Escamilla-Godinez G, Villaseñor-Sierra A, Avila-Figueroa C, Alvarez MT et al. Estudio seroepidemiológico de sarampión en Ciudad Nezahualcóyotl, México: una estrategia de evaluación. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995; 52: 690-697.
  60. Arroyave CM. Diagnóstico rápido de rubéola y sarampión por el método de inmunoensayo en mancha. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993; 50: 399-405.
  61. 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: 195-199.
  62. Organización Mundial de la Salud. *Case management of measles-policy document*. Ginebra: Pub WHO, 1996; 1-31.
  63. Hussey G. Manejo del sarampión. *BMJ Ed Latinoamer* 1997; 5: 105-106.
  64. Cutts FT, Grabowsky M, Markowitz LE. The effect of dose and strain of live attenuated measles vaccine on serological responses in young infants. *Biologicals* 1995; 23: 95-106.
  65. Organización Panamericana de la Salud. Progress toward interrupting indigenous measles transmission: Region of the Americas, January 1999-September 2000. *MMWR* 2000; 49: 986-990.
  66. Lee MS, Nokes DJ. Predicting and comparing long-term measles antibody profiles of different immunization policies. *Bull World Health Organ* 2001; 79: 615-624.
  67. Galindo MA, Santín M, Resik S, Ribas MA, Guzmán M, Mas-Largo P y cols. La eliminación del sarampión en Cuba. *Rev Panam Sal Pub* 1998; 4: 171-177.
  68. Nokes DJ, Williams JR, Butler AR. Towards eradication of measles virus: Global progress and strategy evaluation. *Veterinary Microbiol* 1994; 44: 333-350.
  69. de Quadros CA, Olive JM, Hersh BS, Strassburg MA, Henderson DA, Brandling-Bennett D. Measles elimination in the Americas. Evolving strategies. *JAMA* 1996; 275: 224-229.
  70. Biellik RJ, Clements CJ. Estrategias para reducir a un mínimo la transmisión nosocomial del sarampión. *Rev Panam Sal Pub* 1998; 4: 350-357.