

# Micro – formación:

## Actualización en el diagnóstico de casos sospechosos de sarampión y vigilancia genómica: implementación de los nuevos algoritmos de la OMS

Plan estratégico para la eliminación del  
sarampión y la rubeola en España  
2021-2025

Aurora Fernández García, Juan Emilio Echevarría (Centro Nacional de Microbiología)  
Josefa Masa Calles, Noemí López Perea (Centro Nacional de Epidemiología)  
ISCI, CIBERESP  
Webinario, 21 de junio de 2024

1. Situación actual del sarampión
2. Vigilancia Integrada micro-epi
3. Nuevos algoritmos de diagnóstico del Plan Estratégico para la Eliminación de Sarampión y Rubeola (país en eliminación) (Anexo III del [Plan Estratégico de Eliminación](#) )
4. Vigilancia genómica. Nuevos conceptos\* [Guía de la OMS para el Eliminación en la Región Europea](#)
5. Equivalencias en cuanto a las variables que se manejarán en la ficha de notificación de casos
6. Ruegos y preguntas

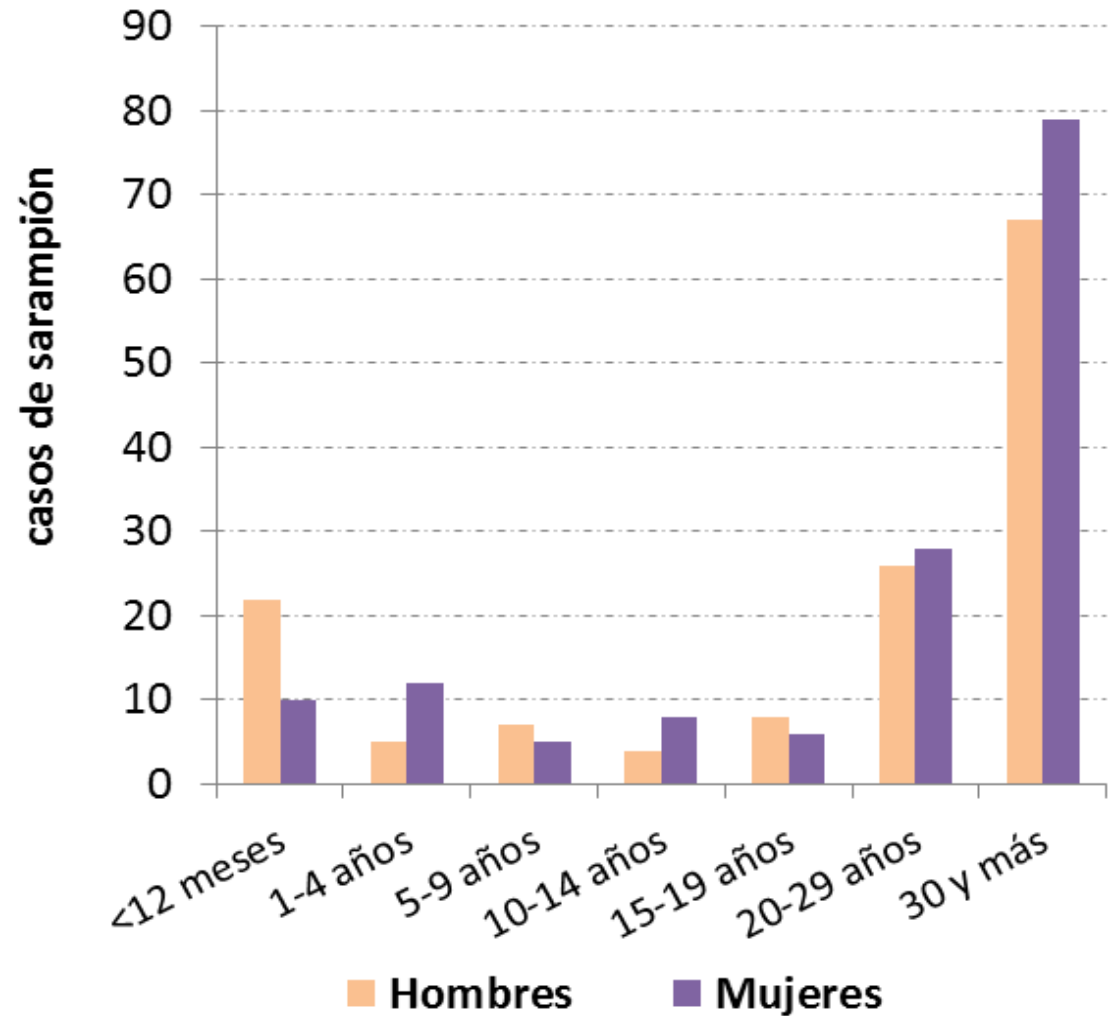
\*(pág. 82 (3 “Framework for the verification of measles and rubella elimination”, 3.1.3 Lines of evidences to support the criterio, B)  
Molecular epidemiology of measles and rubella viruses )

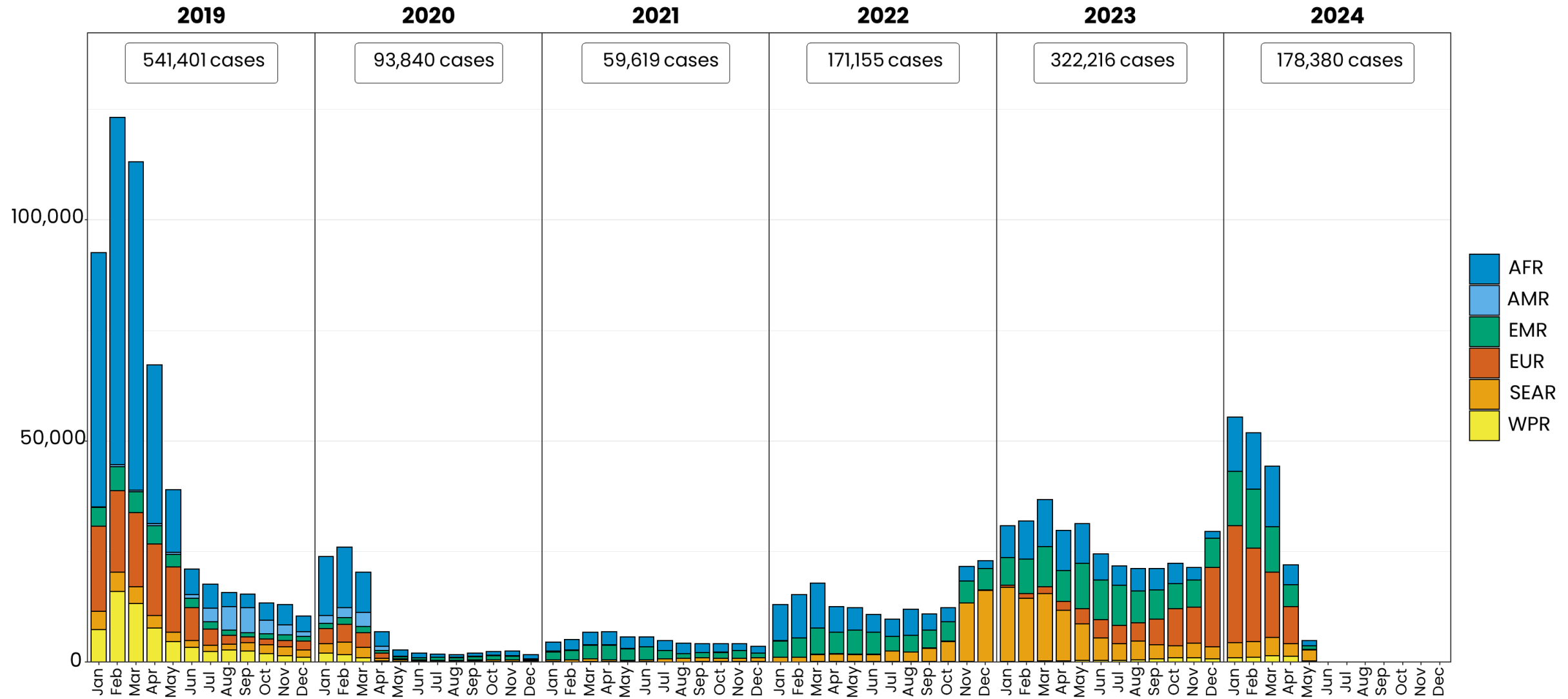
España está en situación de Eliminación (desde 2014)

- No hay transmisión endémica (continua) del virus
- Sí puede haber transmisión secundaria desde casos importados (Brotos)

### PERFIL DEL SARAMPIÓN

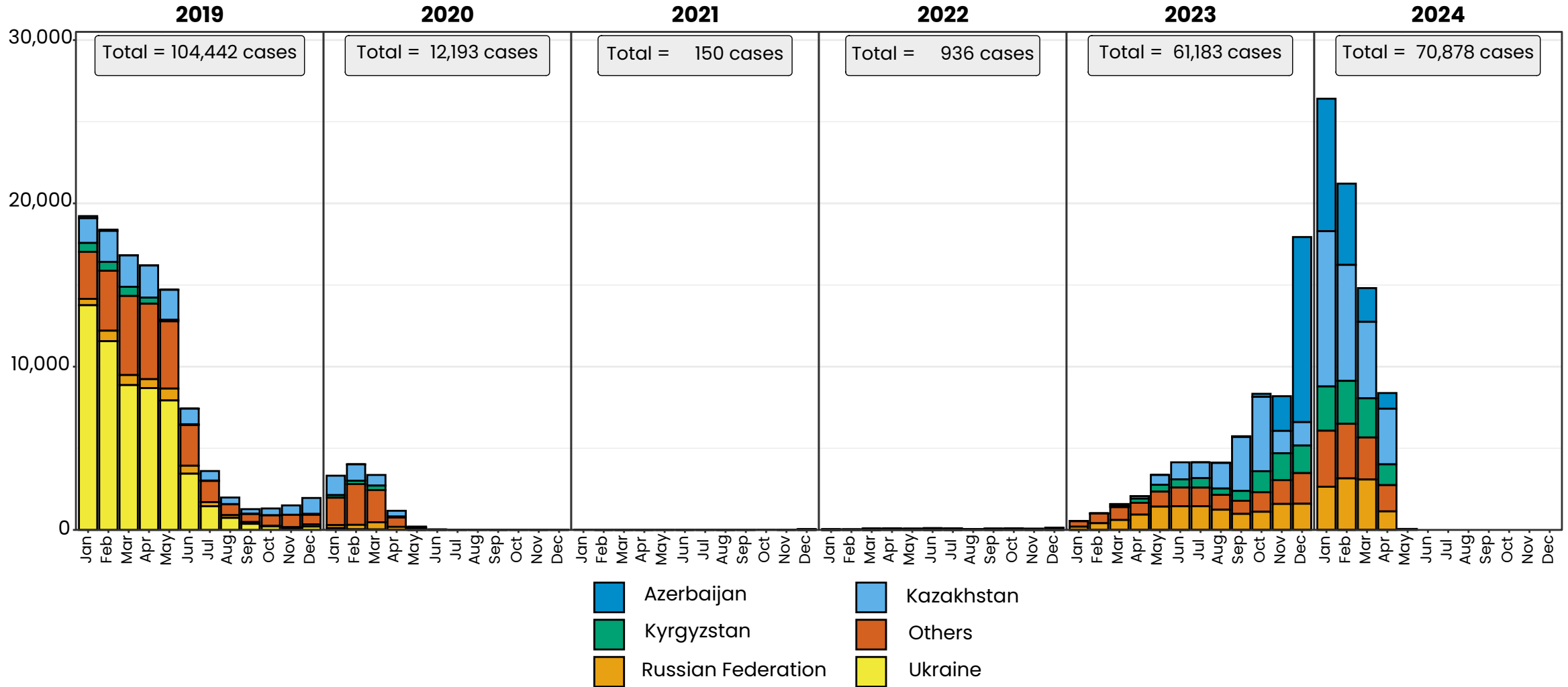
- Personas no vacunadas  
< 1 año y adultos >30 años
- Personas vacunadas 2 dosis TV : sarampión modificado (adultos, personal sanitario expuesto)



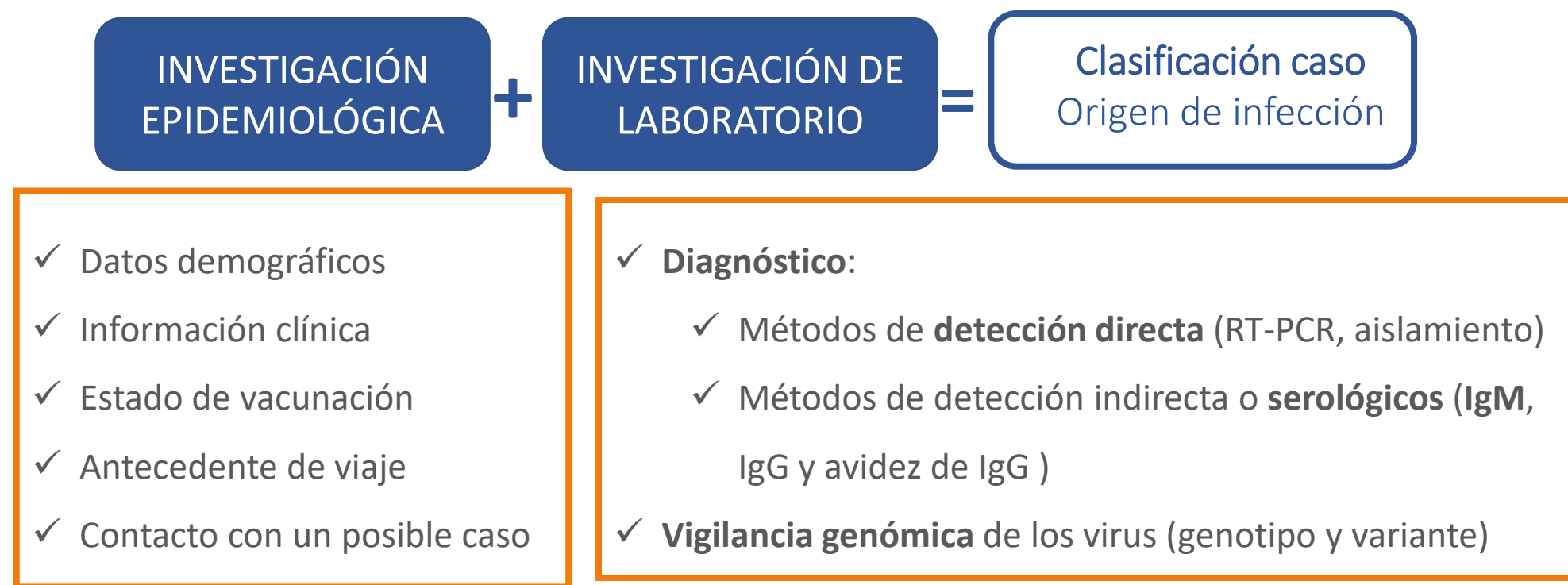


Fuente: Measles and Rubella Global Update 2024. Datos provisionales basados en las notificaciones que mensualmente se envían a la OMS (Ginebra) IVB, a fecha de **junio de 2024**

# Measles case distribution (EUR), 2019–2024



Fuente: Measles and Rubella Global Update 2024. Datos provisionales basados en las notificaciones que mensualmente se envían a la OMS (Ginebra) IVB, a fecha de **mayo de 2024** =



## Plan Estratégico para la Eliminación del Sarampión y la Rubéola en España (2021-2025).

[https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/sarampion-rubeola/docs/PlanEstrategico\\_SarampionyRubeola.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/sarampion-rubeola/docs/PlanEstrategico_SarampionyRubeola.pdf)

### **Anexo III**

*Algoritmos de diagnóstico para países en eliminación de acuerdo al “WHO Manual for the Laboratory-based Surveillance of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome”, 2018*

Tomar **tres muestras** en el **primer contacto** con el paciente para el mejor rendimiento diagnóstico

## EXUDADO FARÍNGEO

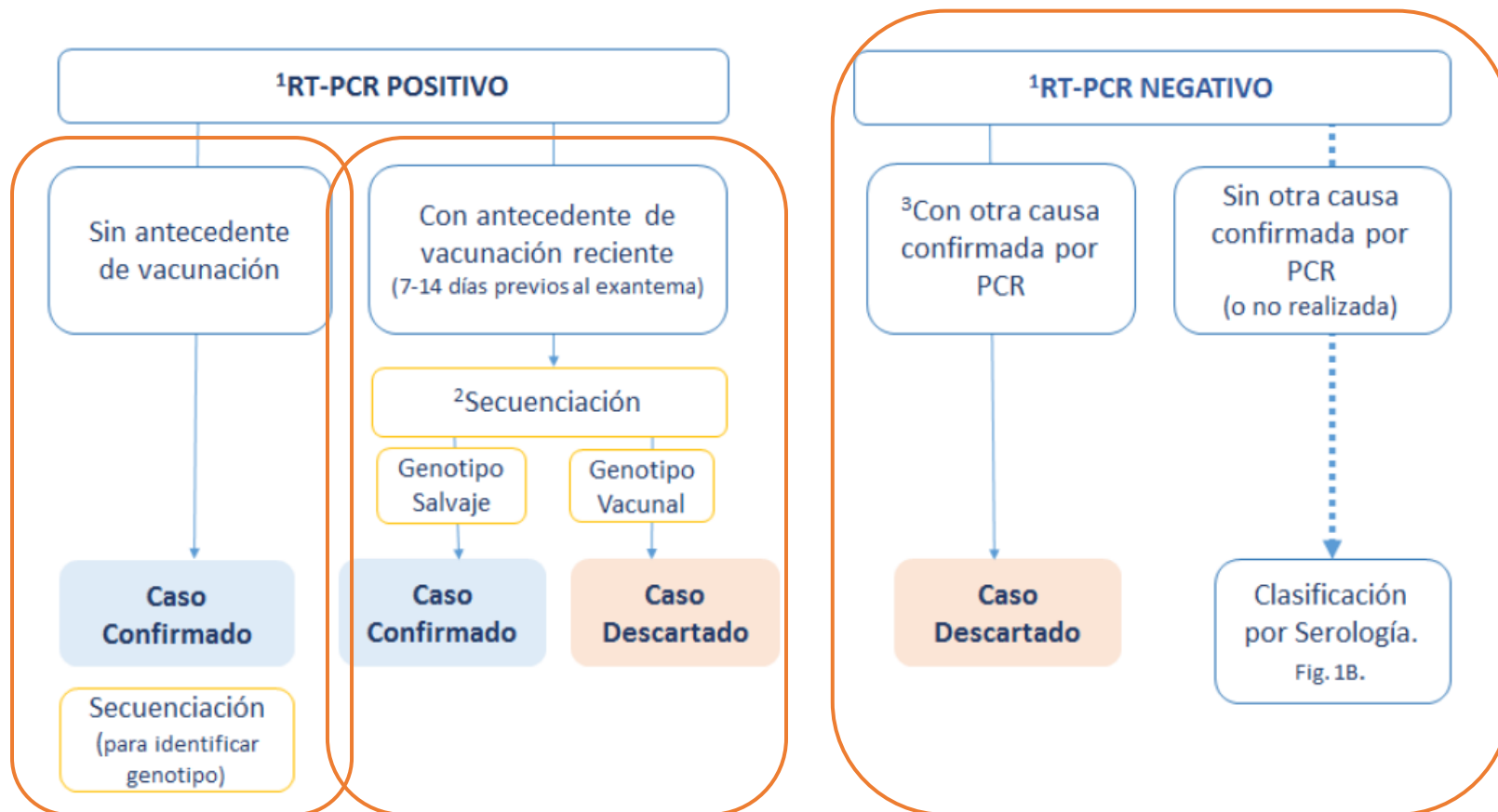
## ORINA

## SUERO

ENSAYO	RT-PCR	RT-PCR	IgM, IgG, avidéz IgG
MEDIO-VOL	MTV o PBS (2-3 ml) (evitar la deshidratación)	10-50 ml <b>centrifugar 4°C y resuspender:</b> Si <i>pellet</i> en 2 ml MTV o PBS No <i>pellet</i> dejar 1 ml + 1ml MTV o PBS	SC 4-7 ml / 0,5-1ml menores (centrifugar)
MANTENIMIENTO/ TRANSPORTE	<b>2-8° C (≤48 h)/</b> <i>En refrigeración</i> -20°C o -70°C (>48 h)/ <i>en hielo seco</i>	<b>4-8° C (≤24h) y centrifugar</b> <b>(no congelar antes)</b> Una vez centrifugado <i>idem</i> exudado faríngeo	SC: 4-8°C 24h o 25°C 6h Suero: <b>4-8 °C (≤7días)</b> -20°C/ <i>hielo seco</i> (evitar descong-cong)
TIEMPO DE TOMA	Temprana (hasta 14 días inicio ex)	Tardía	Hasta 28 días inicio exantema <b>(≥4d SAR, ≥6d RUB)</b>
TIEMPO ENTRADA/ TIEMPO RESPUESTA	≤48 h (idealmente)/ ≤4 días	≤48 h (idealmente)/ ≤4 días	≤5 días/ ≤4 días

- ✓ Relevancia **diagnóstico directo por RT-PCR**. primera opción aunque el resultado *negativo no permite descartar el caso* (tiempo de toma y calidad de la muestra (**CI**))
- ✓ **Diagnóstico diferencial**: Análisis en paralelo frente a **sarampión y rubeola** y recomendamos frente a PVB19 (indicador casos descartados). *Otro diagnóstico confirmado permite descartar el caso.*
- ✓ En eliminación el **valor predictivo de la IgM disminuye**, siendo necesarios **análisis adicionales**
- ✓ **IgG y avidéz de IgG**: confirmar IgM + en rubeola, y algunos casos de sarampión

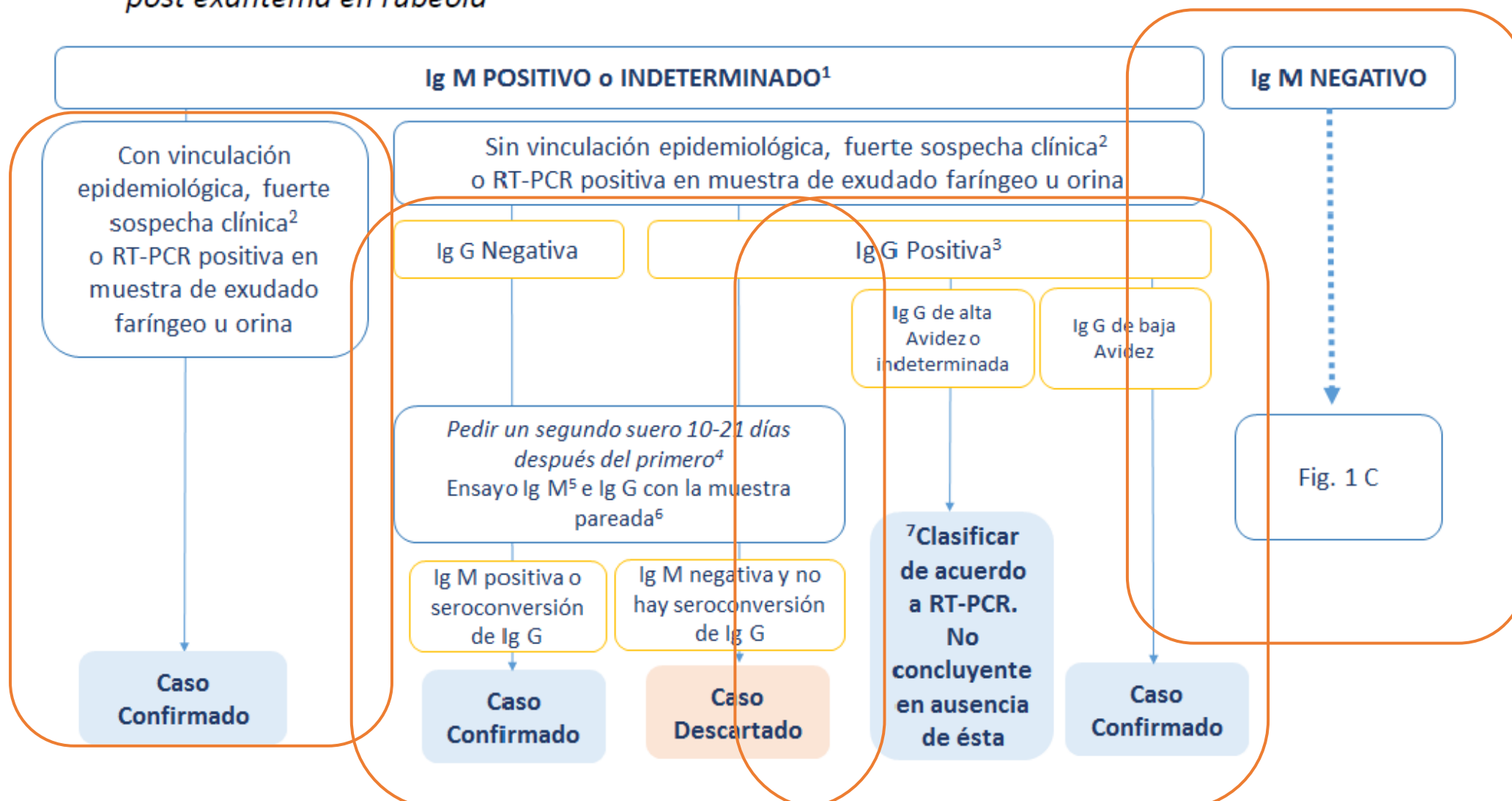
**Figura 1A. Anexo III. Diagnóstico Molecular (RT-PCR) de casos sospechosos de sarampión o de rubeola con muestras de Exudado faríngeo, nasofaríngeo o de orina.**



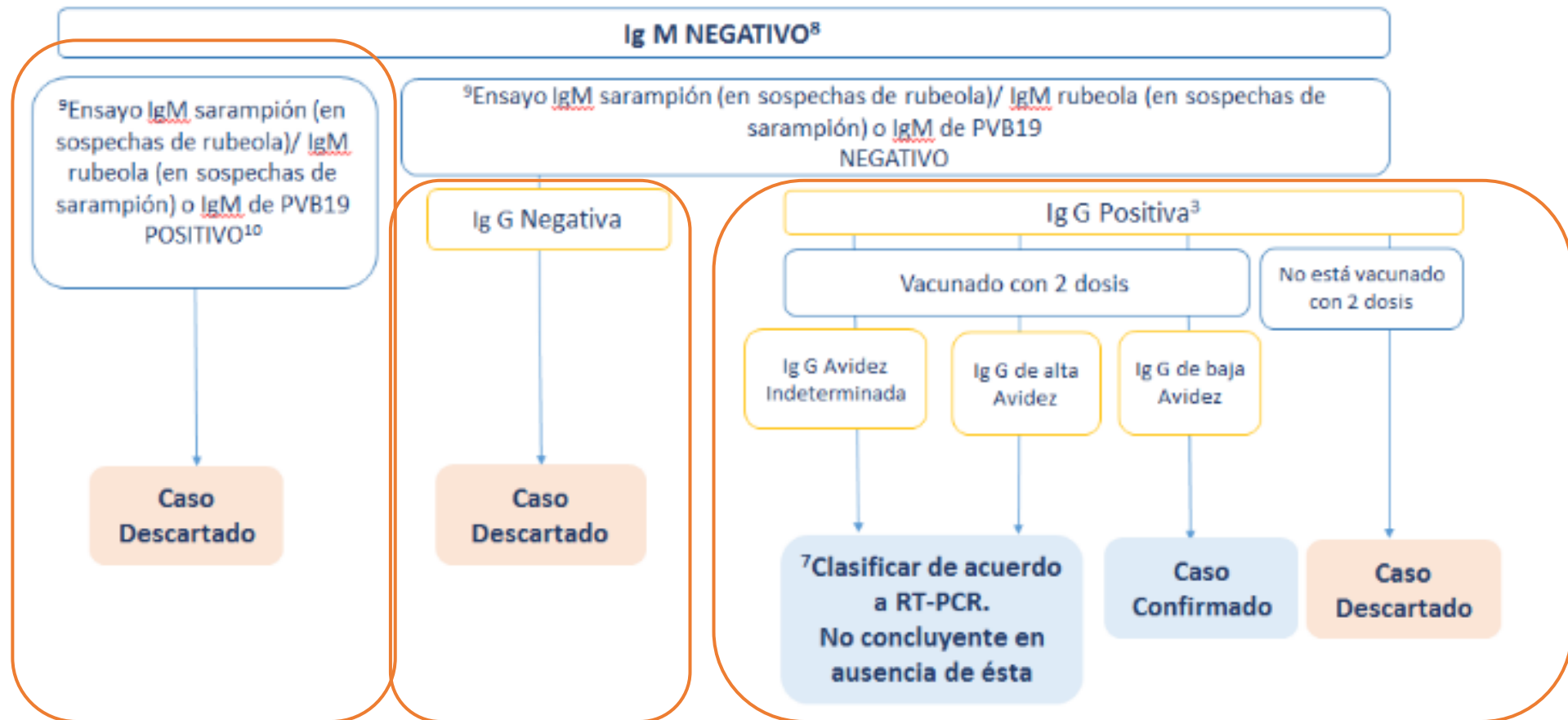
1. Utilizar una RT-PCR multiplex que permita amplificar a la vez el genoma de sarampión y rubeola o hacerlo por separado en paralelo, para todos los casos sospechosos de sarampión o rubeola.
2. Utilizar en la medida de lo posible una RT-PCR en tiempo real específica para detectar cepas de genotipo vacunal (Roy et al. Rapid Identification of Measles Virus Vaccine Genotype by Real-Time PCR. J Clin Microbiol. 2017 55(3):735-743). En cualquier caso, todas las muestras se secuenciarán para confirmar el genotipo, para lo cual se enviarán al laboratorio de referencia si no se hiciese en origen.

3. Solo se podrá descartar el caso cuando se haya confirmado por PCR infección por: sarampión (en las sospechas de rubeola), rubeola (en las sospechas de sarampión), Parvovirus B19, o Dengue, Chikungunya o Zika, si existe un antecedente epidemiológico que lo justifique. Esto no impide que se puedan haber detectado genoma de otros agentes, pero esta circunstancia por sí misma no permite en sí misma descartar el caso.

**Figura 1B. Anexo III. Diagnóstico Serológico de casos sospechosos de sarampión o de rubéola con muestras de suero tomadas en tiempo oportuno: ≥4 días post exantema en sarampión y ≥6 días post exantema en rubéola**

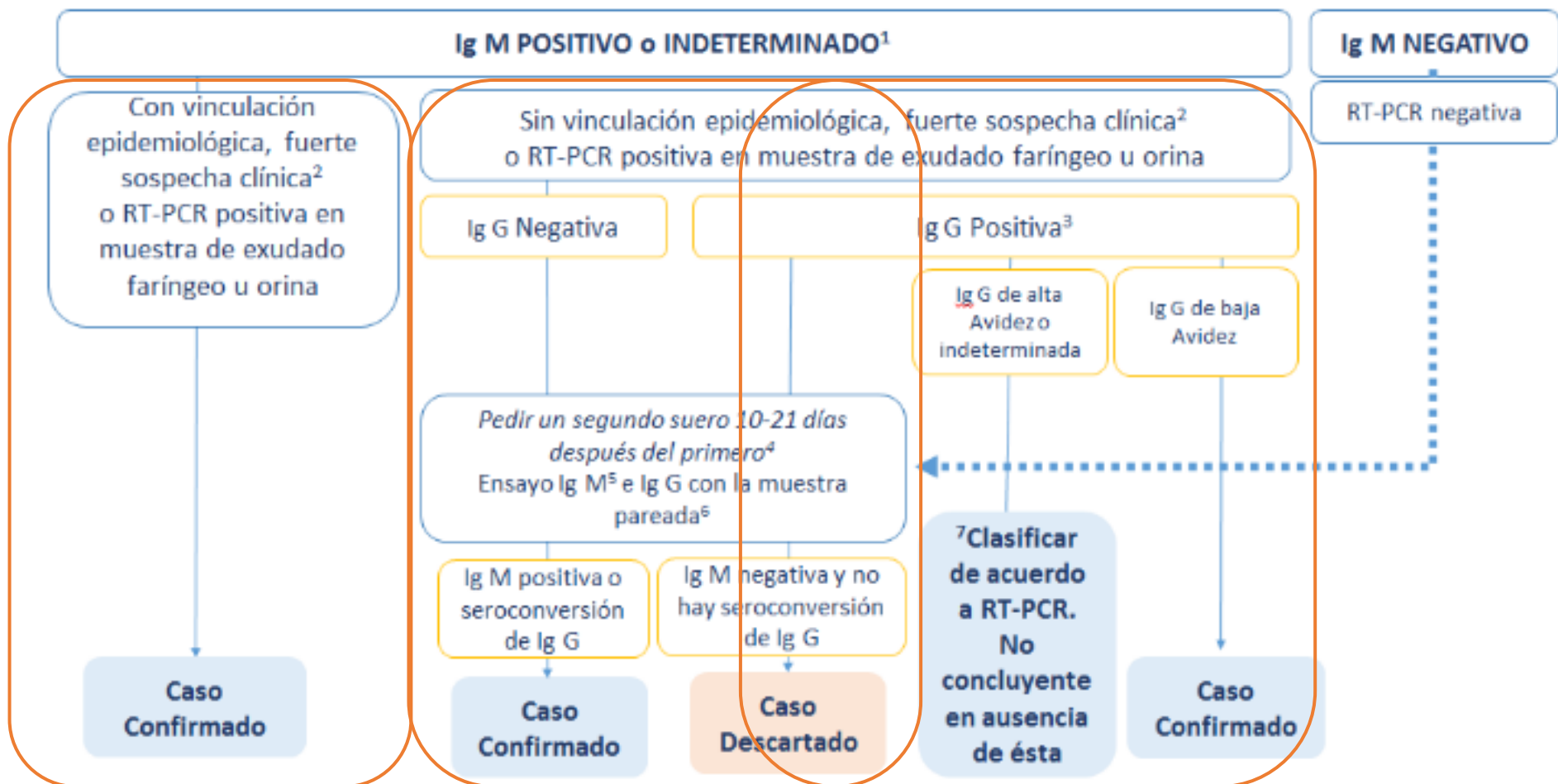


**Fig 1C. Anexo III. Diagnóstico Serológico de casos sospechoso de sarampión o de rubeola con muestras de suero tomadas en tiempo oportuno:  $\geq 4$  días post exantema en sarampión y  $\geq 6$  días post exantema en rubéola.**



1. Los resultados indeterminados a IgM requieren la repetición del ensayo. Todos estos casos se confirmarán en el LNR.
2. En todos los casos sospechosos de rubeola en mujeres embarazadas con un resultado positivo o indeterminado a IgM, se determinará la avidéz de IgG, siguiendo el apartado correspondiente de este algoritmo y evaluando los resultados según se indica en la nota al pie de página 3. Estos casos no se pueden confirmar sólo por vinculación epidemiológica o fuerte sospecha clínica.
3. En los casos sin vinculación epidemiológica o fuerte sospecha clínica se debe determinar la IgG y en los resultados positivos la avidéz de IgG para poder clasificar el caso. Una baja avidéz de IgG está asociada con una infección primaria. Una alta avidéz de IgG nos indica una infección pasada, que podría ser compatible con una reinfección.
4. Si el primer suero es IgG negativo, la seroconversión puede demostrarse con un segundo suero tomado 10-21 días después del exantema, para poder confirmar el caso.
5. En la mayoría de los casos, una sospecha con un resultado indeterminado de IgM en el primer suero y un resultado positivo en el segundo confirma el caso. Sin embargo, la evaluación del título de IgG puede ser necesario para confirmar el resultado.
6. Las parejas de muestras de suero deben ensayarse a la vez a IgG. La seroconversión o determinación de un aumento significativo confirma el caso. La ausencia de seroconversión (ambas IgG negativas) descarta el caso.
7. Una alta avidéz de IgG nos indica una infección pasada, que podría ser compatible con una reinfección (personas vacunadas con dos dosis o con una infección natural en el pasado). Sin embargo, en estos casos el resultado del diagnóstico serológico no nos permite por sí mismo clasificar el caso, por lo que es esencial realizar una RT-PCR con las muestras adecuadas (exudado faríngeo o nasofaríngeo y orina). Un resultado positivo confirmaría el caso, mientras que un resultado negativo lo descartaría, siempre que las muestras para PCR hayan sido tomadas en tiempo oportuno.
8. En los casos de reinfección (personas vacunadas con dos dosis o con una infección natural en el pasado) puede haber un resultado de IgM negativo. En estos casos es esencial realizar una RT-PCR con las muestras adecuadas (exudado faríngeo o nasofaríngeo y orina) puesto que los resultados del diagnóstico serológico pueden no ser concluyentes. Todos estos casos se confirmarán en el LNR.
9. En todos los casos negativos a sarampión o rubeola incluiremos la determinación de IgM de rubeola o sarampión, respectivamente e IgM de PVB19 y a dengue, zika o chikungunya en caso de antecedentes de viaje a zona endémica.
10. Para la interpretación de las IgMs positivas a sarampión y rubéola, se seguirán los algoritmos correspondientes.

**Figura 1B\*. Anexo III. Diagnóstico Serológico de casos sospechosos de sarampión o rubeola con muestras de suero tomadas en tiempo no oportuno: < 4 días post exantema en sarampión y < 6 días post exantema en rubéola**



- Sospechas **sarampión** en **personas vacunadas**
- Sospechas sarampión en **recién vacunados** (si no se puede determinar el genotipo en la CA)
- **Casos aislados** sin vinculación epidemiológica con casos confirmados
- Casos con **resultado indeterminado de IgM**
- **Complicaciones neurológicas, infección persistente:** encefalitis, sospecha de PEES

- Sospechas **rubeola** en mujeres **embarazadas y SRC**
- Sospechas rubeola en **recién vacunados**
- **Casos aislados** sin vinculación epidemiológica con casos confirmados
- Casos con **resultado indeterminado de IgM**
- Complicaciones raras, **infección persistente:** uveitis, granulomas, PEPR

**GIPI: Programa Específico de  
Vigilancia Microbiológica (PEVM)**

[aurorafg@isciii.es](mailto:aurorafg@isciii.es); [cnm-od@isciii.es](mailto:cnm-od@isciii.es)

## Ejemplo A. caso sospechoso SAR esporádico importado (India)

### Datos EPI:

- varón 42 años
- no vacunado
- FINEX 18/12/2022 (en vuelo)
- criterios caso clínico

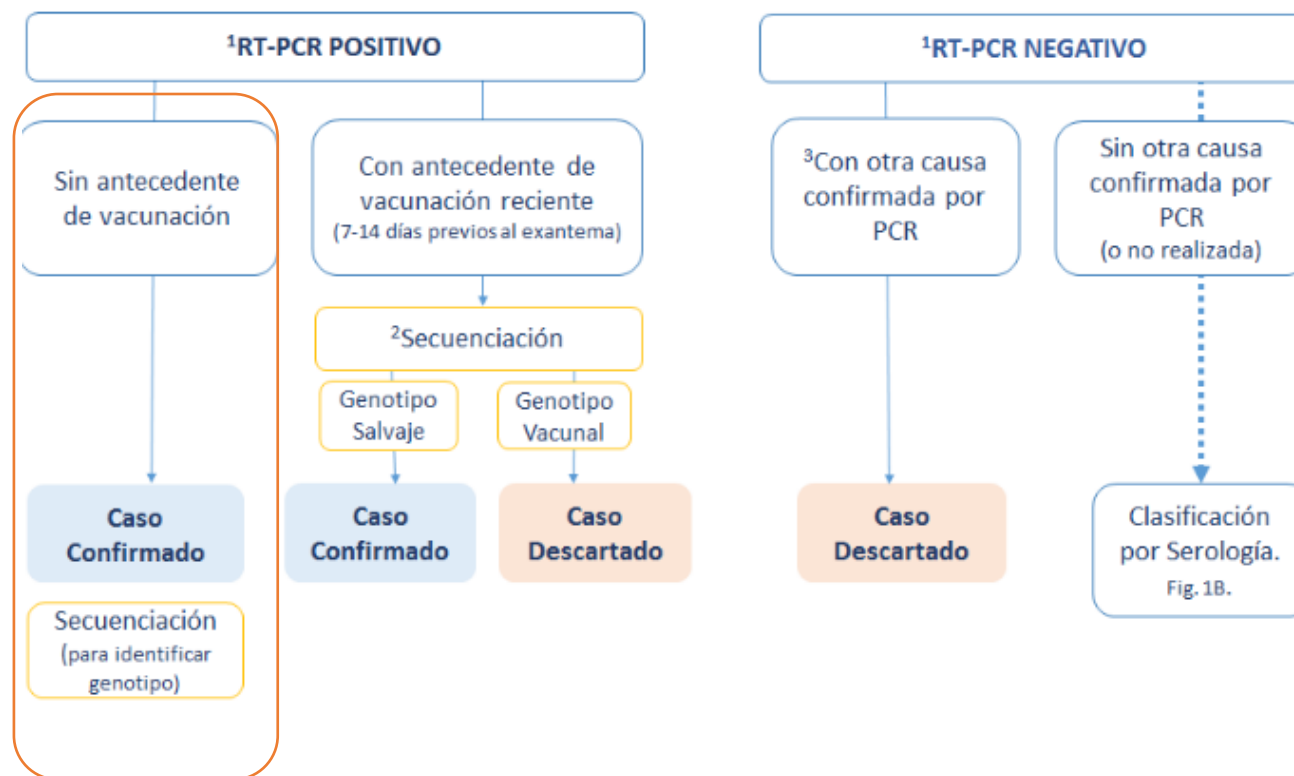
### Datos muestras:

- muestras LNR EF y OR (21/12/2022) 3días
- muestras origen suero (19/12/2022) 1días

### Resultados:

RT-PCR **POSITIVA** SAR e  
IgM positiva con IgG negativa

**Figura 1A. Anexo III.** Diagnóstico Molecular (RT-PCR) de casos sospechosos de sarampión o de rubeola con muestras de Exudado faríngeo, nasofaríngeo o de orina.



## Ejemplo B. caso sospechoso SAR secundario a importado (Afganistán)

### Datos EPI:

- varón 38 años
- no vacunado
- FINEX 03/10/2021
- criterios caso clínico y pareja de caso confirmado importado (Brasil?)

### Datos muestras:

- solo EF (05/10/2021) 2d
- **sin SUERO**

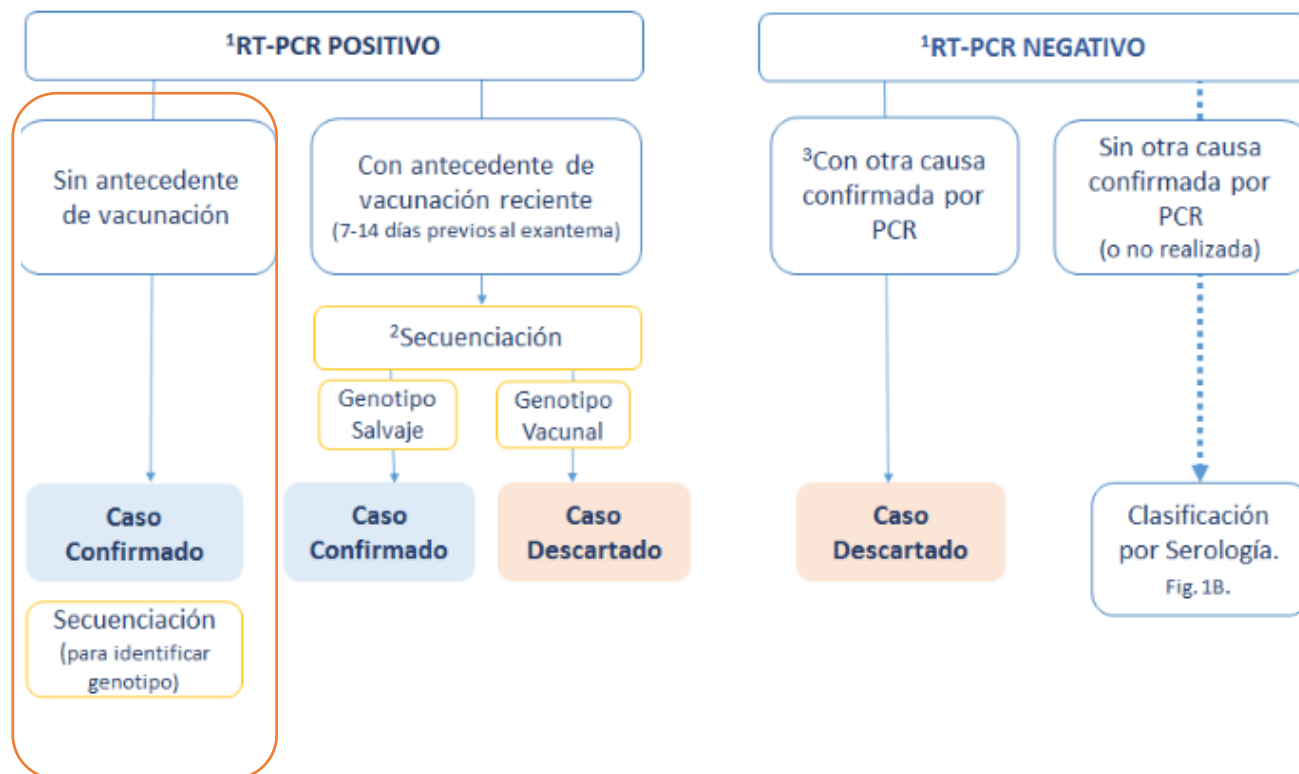
### Resultados:

RT-PCR **POSITIVA** SAR

genotipo B3, (Brasil D8)

Análisis de variantes N450: secuencia idéntica MVs/Wisconsin.USA/35.21/ (B3-6572 ) refugiados afganos

**Figura 1A. Anexo III. Diagnóstico Molecular (RT-PCR) de casos sospechosos de sarampión o de rubeola con muestras de Exudado faríngeo, nasofaríngeo o de orina.**



## Ejemplo C: caso sospechoso SAR esporádico (exantema)

Que entro por diagnóstico (PE) **no PEVM** (sin formulario)

### Datos EPI

Varón de 48 años con nombre “extranjero”

### Datos Muestras (PE)

orina: PCR para exantemáticos  
sangre completa para Dengue y PVB19.

**Sin SUERO**

### Refieren en **observaciones:**

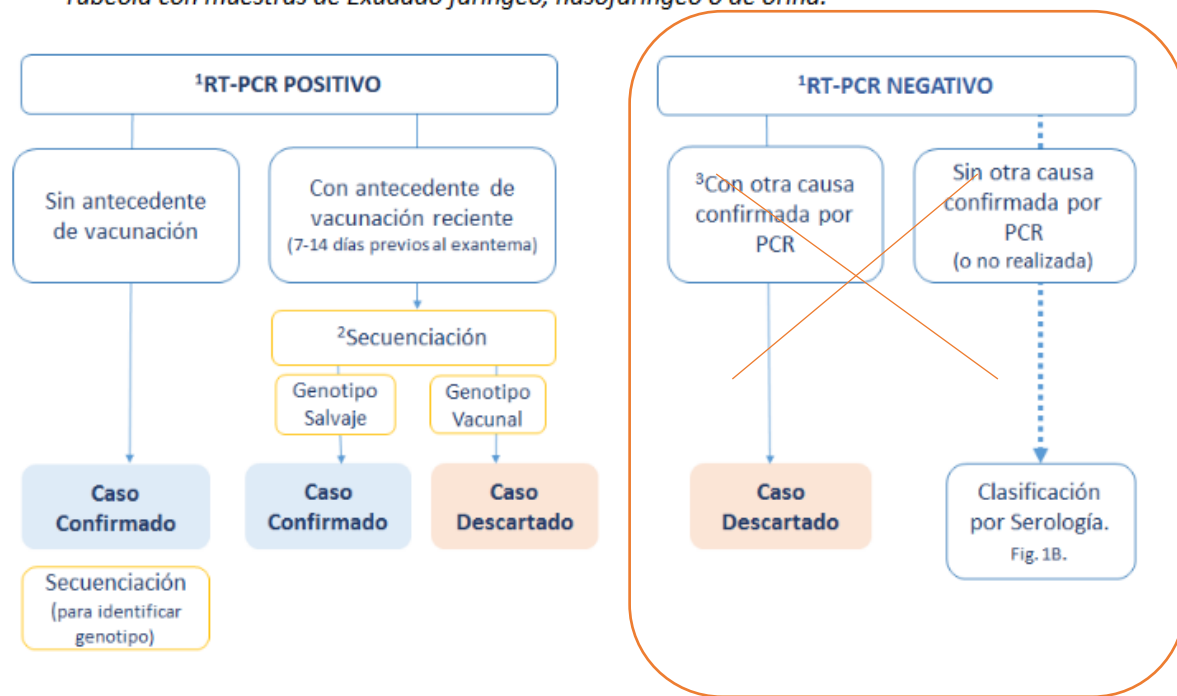
malestar general desde 10 días antes de la toma, con astenia, sensación de febrícula con sudoración no termometrada, **exantema** (no especifica FINEX, No podemos saber si la toma es adecuada)

**Resultados: PCR NEGATIVA A TODO LO SOLICITADO NO CLASIFICABLE**

### Observación en el caso de tener solo muestra para PCR:

Según las recomendaciones de la OMS un resultado negativo de la PCR en las sospechas de sarampión y rubeola no permite descartar el caso por lo que es necesario el envío de suero tomado en tiempo oportuno (a partir del 4 día desde el inicio del exantema en sarampión y el 6 día en rubeola), para hacer un diagnóstico adecuado.

**Figura 1A. Anexo III. Diagnóstico Molecular (RT-PCR) de casos sospechosos de sarampión o de rubeola con muestras de Exudado faríngeo, nasofaríngeo o de orina.**



## Ejemplo D: caso sospechoso esporádico RUB

### Datos EPI

- mujer 38 años Española (vacunada)
- criterio de caso clínico (fiebre, exantema, artralgias y Adenopatías)
- FINEX: 11/08/2022

### Datos muestras (3)

- suero (12/08/2022) 1d
- EF (12/08/2022) 1d
- orina (12/08/2022) 1d

### Resultados:

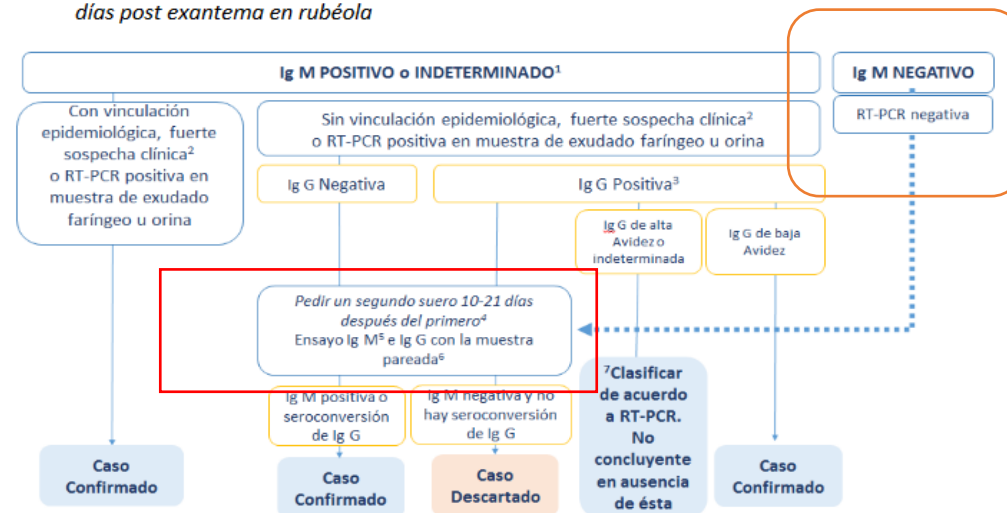
- RT-PCR negativa SAR, RUB y PVB19
- IgM rubeola NEG e IgG POS (en fase aguda)
- IgM sarampión POS e IgG POS
- algoritmo diagnóstico diferencial: **PCR CMV e IgM CMV**
- sin diag. Dif. habríamos tenido que pedir otro suero porque una PCR negativa no descarta el caso

### Diagnóstico alternativo: CMV permite descartar el caso

**Figura 1A. Anexo III. Diagnóstico Molecular (RT-PCR) de casos sospechosos de sarampión o de rubeola con muestras de Exudado faríngeo, nasofaríngeo o de orina.**



**Figura 1B\*. Anexo III. Diagnóstico Serológico de casos sospechosos de sarampión o rubeola con muestras de suero tomadas en tiempo no oportuno: < 4 días post exantema en sarampión y < 6 días post exantema en rubéola**



## Ejemplo E: IgM RUB o SAR positivas sin muestra para PCR, NO PEVM

Datos EPI:

- varón de 14 años con nombre “del este”
- sin clínica de SAR solo IgM pos en origen (screening)

Datos muestra (PE):

- suero

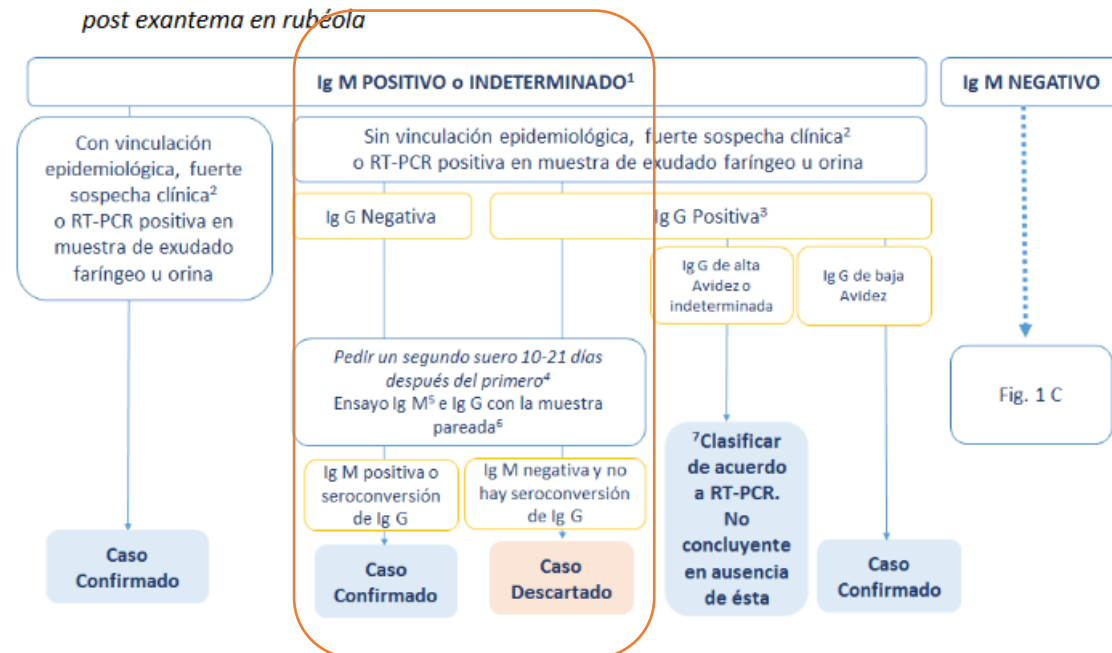
Resultados : IgM RUB POS con IgG NEG (avidez de IgG indeterminada o baja)

Solicitamos una muestra de seguimiento para descartar el caso, NO llegó nunca...  
no cumple criterio de caso

**Observación:** En la situación de eliminación en la que nos encontramos el valor predictivo de la IgM tanto en sarampión como en rubeola es bajo, por lo que se recomienda el envío de muestras de exudado faríngeo y orina, para hacer la detección del RNA vírico y/o la toma de una segunda muestra de suero para poder diagnosticar adecuadamente el caso.

Además la observación de la notificación a las autoridades de salud pública....Yo quitaría la suposición de que una IgM es signo de inf rec

**Figura 1B. Anexo III. Diagnóstico Serológico de casos sospechosos de sarampión o de rubeola con muestras de suero tomadas en tiempo oportuno:  $\geq 4$  días post exantema en sarampión y  $\geq 6$  días post exantema en rubeola**

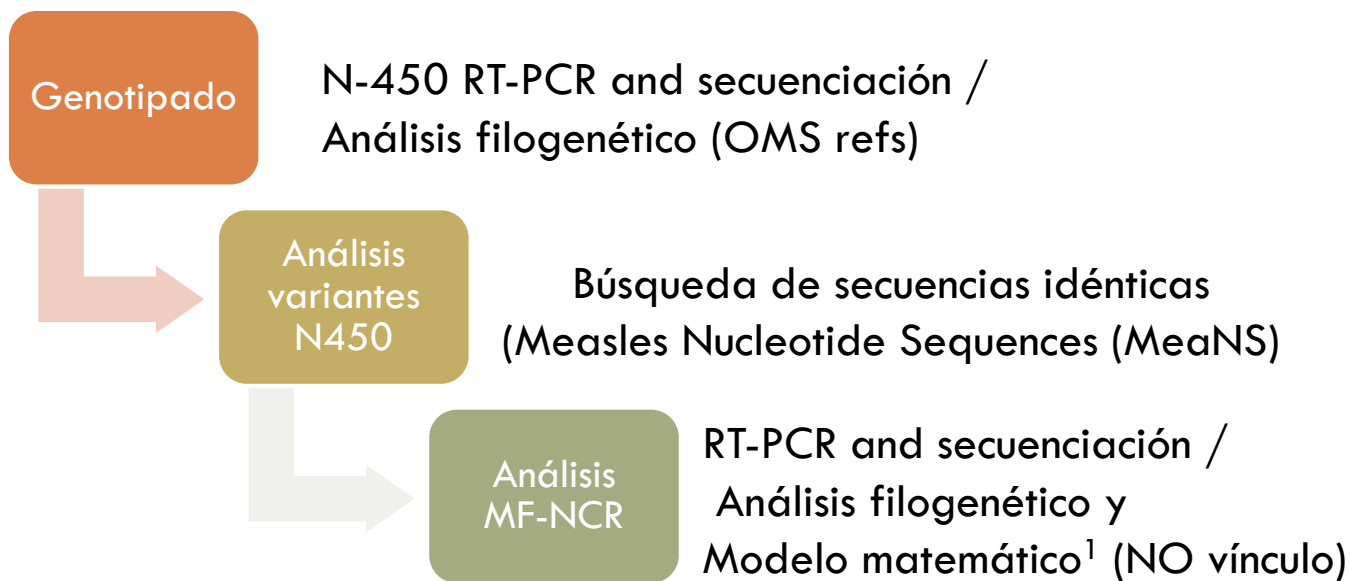
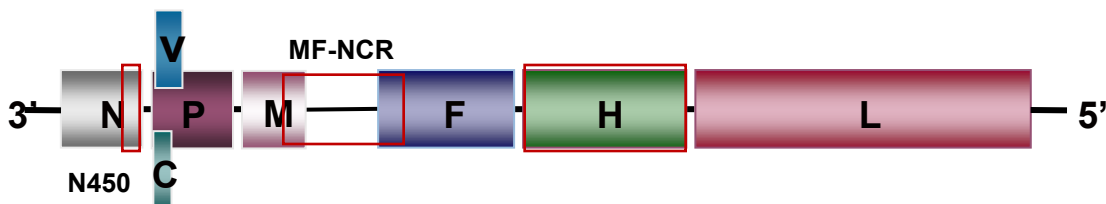


- Informa **patrón de circulación** global de los virus
- Permite establecer hipótesis sobre **el origen de los casos** o confirmar los datos epidemiológicos
- Necesario para **clasificar los casos con antecedente de vacunación reciente** (A VAC, descarta)
- Ayuda a **documentar cadenas de transmisión; vincular casos** (mismo brote o no)
- Ayuda a **documentar la eliminación** (ausencia de circulación endémica)

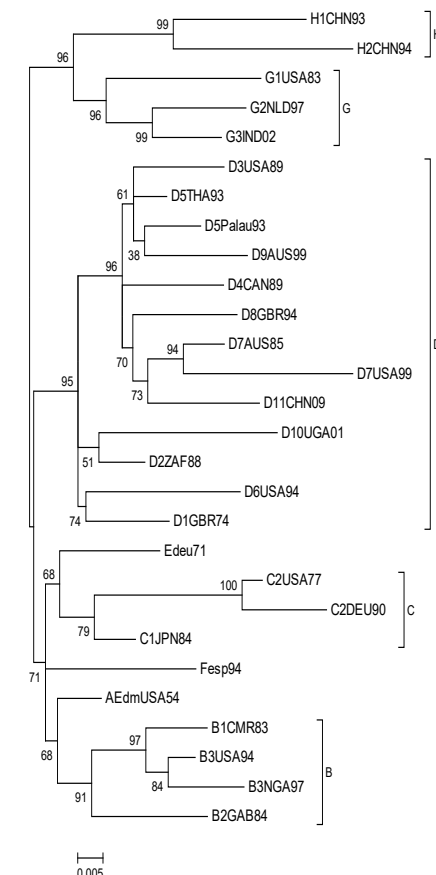
### 1. 3. 1. Measles surveillance performance indicators

#### a. Standard indicators

<b>Viral detection in % (V)</b> Target: $\geq 80\%$ $V = (P * 100) / Q$	75.0%	3 <i>(P) = number of chains of transmission of measles for which adequate samples have been submitted for viral detection/genotyping/</i>	4 <i>(Q) = number of chains of transmission identified</i>	
<b>Viral detection for sporadic cases in % (V1)</b> Target: $\geq 80\%$ $V1 = (p * 100) / q$	83,3%	5 <i>(p) = number of sporadic cases from which samples were obtained and sequenced in an accredited laboratory</i>	6 <i>(q) = number of sporadic cases</i>	<i>* if possible, sporadic cases should be genotyped in countries that are approaching elimination or have already achieved elimination.</i>



8 grupos (A-H), 24 genotipos<sup>2</sup>: A, B1, B2, **B3**, C1, C2, D1-D3, **D4-D8**, D9, D10, D11, E, F, G1-G2, G3, **H1** y H2



Árbol filogenético de secuencias de N450 de las secuencias de referencia de VS. Máxima Verosimilitud en RAxML (GTR+CAT).

1. Jacqueline C, et al. Utility of MF-non coding region for measles molecular surveillance during post-elimination phase, Spain, 2017-2020. *Front Microbiol.* 2023. 14:1143933.  
 2. WHO. Update: circulation of active genotypes of measles virus and recommendations for use of sequence analysis to monitor viral transmission. 2022. *WER* 97 (39): 485 – 492

**Variante N450  
(DSid)  
(HAPLOTIPO)**

- **Un grupo de secuencias N450 idénticas.**  
*Se designa con la DSid (Distinct Sequence ID, MeaNS)*

**Named Strain  
(VARIANTE)**

- **Una variante N450 que adquiere relevancia epidemiológica,** se ha distribuido ampliamente en el espacio y el tiempo. *Se designa con el nombre de la OMS de secuencia más antigua (MeaNS)*

**DSid:**

B3-8705

D8-8350

**Named Strains:**

MVs/Dublin.IRL/8.16[B3] (B3-Dublin)

MVs/GirSomnath.IND/42.16 (D8-GirSomnath)

# Equivalencias variables genómicas en la ficha de notificación de casos

## Resultados moleculares

Comentarios a los resultados moleculares

Variante

Seleccione

Genotipo

Seleccione

Cepa

Haplotipo

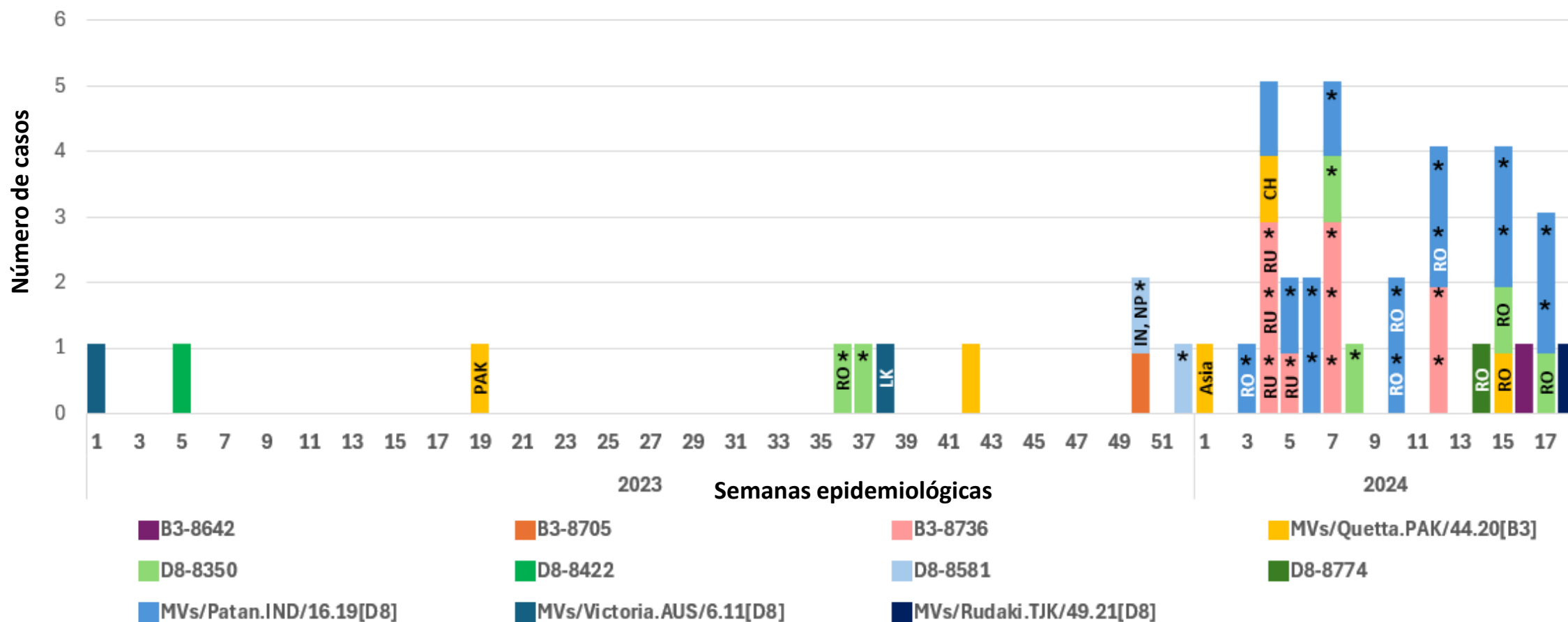
Seleccione

**Nombre OMS**  
(previo Cepa)

**N450 DSid**  
(previo Haplotipo)

**Named strain**  
(previo Variante)

# Equivalencias variables genómicas en la ficha de notificación de casos



**Distribución temporal de variantes de secuencia N450 del virus del sarampión en España (2023-2024).** Se indica el país de origen en los casos importados con el código ISO de dos letras, RO: Rumanía, RU: Federación Rusa, PK: Pakistán, LK: Sri Lanka, IN: India, NP: Nepal; CH: Suiza; Asia: país asiático sin determinar. (\*) Aquellos casos que forman parte de brotes se han marcado con un asterisco.

La OMS **exige** analizar las muestras de sospechas de casos en laboratorios acreditados bajo un **sistema de calidad**

¿ que considera la OMS un laboratorio acreditado?

- Acreditado por la OMS (LNR-CNM)
- Supervisado por un laboratorio acreditado por la OMS
- Acreditado por una entidad nacional (ENAC) (ISO15189) (LNR-CNM)

### 1. 3. 1. Measles surveillance performance indicators

#### a. Standard indicators

<b>Rate of laboratory investigations in % (L)</b> <b>Target: ≥80%</b> $L=(F*100)/G$	69,0%	40 <i>(F) = number of suspected measles cases with adequate specimens collected and tested in a proficient laboratory*</i>	58 <i>(G) = number of suspected measles cases</i>	
---	-------	---	--	--

### **Plan Estratégico para la Eliminación del Sarampión y la Rubéola en España (2021-2025)**

segunda estrategia: *Fortalecer el Sistema de vigilancia y la actuación en brotes*

#### **Objetivo 4: Garantizar una investigación de laboratorio de calidad.**

“realizar un análisis de la situación de la calidad de los laboratorios implicados en la vigilancia del sarampión y la rubeola”

ENCUESTA de LABORATORIOS implicados en la VIGILANCIA de SAR y RUB  
(68 laboratorios, 84%)



# Gracias

