

Incidencia y características clínicas de los exantemas maculopapulares de etiología viral

T. Vega Alonso^a, M. Gil Costa^a, M.J. Rodríguez Recio^a, P. de la Serna Higuera^b
y Red de Médicos Centinelas de Castilla y León^a

Objetivo. Estimar la incidencia de exantemas maculopapulares de presumible etiología viral y describir las características epidemiológicas y clínicas.

Diseño. Estudio observacional, descriptivo, de diseño muestral.

Participantes y emplazamiento. Ciento cincuenta y cuatro médicos integrantes de la Red de Médicos Centinelas de Castilla y León, en una población vigilada de 23.237 personas-año menores de 15 años, notificaron durante el año 2001 los casos de la enfermedad a través de una ficha estándar que contenía las variables requeridas y los criterios de inclusión y exclusión.

Mediciones principales. Se incluyeron los exantemas maculopapulares asociados a enfermedad sistémica de presumible etiología viral en menores de 15 años. Se excluyeron la mononucleosis infecciosa, la varicela y otras infecciones o exantemas no virales.

Resultados. Se notificaron 368 casos, que suponen una tasa de incidencia de 158,37 casos por 10.000 (IC del 95%, 142,31-174,42). La incidencia fue máxima en los menores de 4 años, superior a 350 por 10.000, reduciéndose significativamente en los niños mayores de esa edad. El eritema infeccioso presentó la tasa más elevada, seguido del exantema súbito. Los exantemas ocasionados por sospecha de sarampión o rubéola fueron insignificantes.

Conclusiones. Las enfermedades exantemáticas en la infancia de presumible etiología viral tienen una incidencia importante en atención primaria, si bien la mayoría son enfermedades leves y autolimitadas. Las características clínicas fundamentaron el diagnóstico de sospecha etiológico, que fue coherente con la descripción epidemiológica observada y las manifestaciones esperadas para cada enfermedad. Si bien los análisis serológicos permitirían disminuir la incertidumbre en la notificación y el control de enfermedades sometidas a programas especiales de vacunación y eliminación, no mejorarían sustancialmente el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

Palabras clave: Exantema. Enfermedades virales. Incidencia.

INCIDENCE AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF MACULOPAPULAR EXANTHEMAS OF VIRAL AETIOLOGY

Objective. To estimate the incidence of maculo-papular viral exanthemas and to describe the epidemiological and clinical patterns.

Design. Observational descriptive study with a sample design.

Participants and setting. 154 practitioners from the Castilla y León Sentinel Network with a surveilled population of 23 237 people-year under 15 years old, notified in 2002 the cases of diseases by means of a standard form with the variables and inclusion and exclusion criteria.

Main measurements. It was included the maculo-papular exanthemas associated to a presumable systemic virus disease in patients under 15 years old. It was excluded the infectious mononucleose, the chickenpox, and other non viral infections or exanthemas.

Results. 368 cases were notified which represent a incidence rate of 158.37 cases per 10 000 (95% CI, 142.31-174.42). The incidence was maximum under four years old, more than 350 per 10 000, decreasing significantly in children over this age. Erythema infectiousum presented the highest rate, followed by exanthema subitum. The exanthemas caused by measles or rubella were insignificant.

Conclusions. Childhood exanthematous diseases of presumable viral etiology have an important incidence in primary care, although the majorities are banal and self-limited diseases. Clinical characteristics supported the suspicion diagnosis, which was consistent with the observed epidemiological description and expected presentations of each disease. Although serological analysis could diminish the uncertainty on notification and control of diseases submitted to especial programs of vaccination and eradication, they would not improve substantially the diagnosis and treatment of these patients.

Key words: Exanthema. Virus diseases. Incidence.

^aDirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad y Bienestar Social. Valladolid. España.

^bCentro de Salud de San Andrés de Rabanedo. León. España.

Correspondencia:
Tomás Vega Alonso.
Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Paseo de Zorrilla, 1
47071 Valladolid. España.
Correo electrónico:
vegaloto@jcy.es

Manuscrito recibido el 28 de mayo de 2003.
Manuscrito aceptado para su publicación el 25 de junio de 2003.

Introducción

El exantema generalizado en niños es con frecuencia una manifestación de enfermedades infecciosas de etiología viral, bacteriana o debida a rickettsias. En ocasiones la presentación es tan característica de una determinada entidad clínica que la observación de la morfología y distribución de las lesiones y la asociación de otros síntomas y signos permiten el diagnóstico etiológico sin problemas. Sin embargo, con frecuencia los hallazgos clínicos no son específicos, y dificultan la caracterización de la enfermedad sin un diagnóstico de confirmación por laboratorio¹.

Las diferentes enfermedades infecciosas exantemáticas se han numerado para diferenciar unas de otras en una lista todavía inconclusa y de acuerdo con el orden en el que fueron descritas y separadas nosológicamente. La primera enfermedad fue el sarampión, la segunda la escarlatina y la tercera la rubéola. La enfermedad que se describió en cuarto lugar, denominada enfermedad de Filatov-Dukes, no se acepta actualmente como entidad clínica independiente. La llamada quinta enfermedad es el eritema infeccioso y la sexta, la roséola infantil o exantema súbito, cuyos agentes causales se identificaron en la década de los ochenta como el parvovirus B-10 y el herpes virus humano 6 (HHV-6), respectivamente. En la actualidad se calcula que más de 50 virus y varias bacterias y *Rickettsia* son causa de exantemas infantiles. Entre los virus más frecuentes implicados en los exantemas de la infancia se encuentran los de sarampión, rubéola, eritema infeccioso, roséola, varicela, enterovirus (más de 30 serotipos), adenovirus y el virus de Epstein-Barr.

La evolución reciente de enfermedades como el sarampión y la rubéola hacia una disminución importante de su incidencia, debido a los programas de inmunización, ha hecho que despierte un mayor interés el conocimiento de la etiología de los exantemas de morfología maculopapular («morbiliiformes» o «rubéola-like»). Concretamente, en nuestro país, desde el comienzo de los noventa hasta hoy, se ha pasado de más de 20.000 casos de sarampión declarados por año a menos de 100 y de más de 23.000 de rubéola a menos de 150. Paralelamente, las coberturas de vacunación de la triple viral durante este mismo período han aumentado hasta cerca del 98%.

En este contexto, los exantemas maculopapulares que se presentan en la práctica clínica en edades pediátricas lo hacen en individuos vacunados frente al sarampión y la rubéola, y las características clínicas de estos procesos se ven alteradas¹⁻³. Esto da lugar, por ejemplo en el caso del sarampión, a una presentación «modificada», difícil de diferenciar de otros exantemas virales (pródromos más cortos o ausentes, exantema menos severo, ausencia de manchas de Koplik). Ambos aspectos, disminución de la

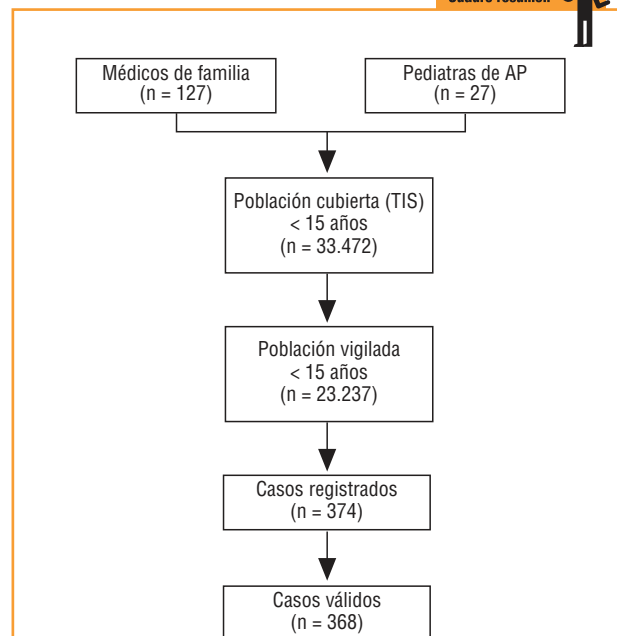
incidencia de la enfermedad junto con el aumento del porcentaje de casos vacunados que presentan clínica leve, hacen que tanto los médicos generales como los pediatras puedan estar menos familiarizados con el diagnóstico del sarampión, lo que dificulta la puesta en práctica de la estrategia señalada por el Plan Nacional de Eliminación del Sarampión para acabar con los casos autóctonos en España para el año 2005¹.

El objetivo de este trabajo ha sido estimar la incidencia de exantemas maculopapulares de presumible etiología viral y describir las características epidemiológicas y clínicas de presentación.

Material y métodos

Colaboraron en este estudio 127 médicos de familia y 27 pediatras de atención primaria, que constituían la Red de Médicos Centinelas de Castilla y León en el año 2001. Semanalmente, por medio de una ficha que contenía las variables requeridas y los criterios de inclusión y exclusión, se notificaron los casos en menores de 15 años que atendían en su consulta o en el domicilio. Se consideró criterio de inclusión la presencia de un exantema maculopapular asociado a enfermedad sistémica de presumible

Material y métodos Cuadro resumen



Esquema general del estudio

Estudio observacional descriptivo con diseño muestral en una población atendida por médicos de familia y pediatras de atención primaria, para estimar la incidencia de exantemas maculopapulares de presumible etiología vírica.

TABLA 1 Tasa de incidencia e intervalos de confianza por grupo de edad de todos los exantemas

Grupo de edad	Población vigilada	Casos	Tasa de incidencia por 10.000	IC del 95%
< 1 año	1.440	53	368,06	270,80-465,30
1-4 años	6.013	195	324,30	279,52-369,07
5-9 años	8.144	95	116,65	93,33-139,97
10-14 años	7.640	21	27,49	15,74-39,22
No consta		4		
Todos los grupos	23.237	368	158,37	142,31-174,42

etiología viral. Se excluyeron otras causas de exantemas que deben valorarse en el diagnóstico diferencial de los exantemas maculopapulares en la edad pediátrica como la mononucleosis infecciosa, infecciones no virales como la escarlatina, enfermedad meningocócica, rickettsiosis, enfermedad de Kawasaki, exantema medicamentoso y reacciones alérgicas.

No se consideró en este estudio la inclusión de la varicela por ser una enfermedad que, si bien es de etiología viral, presenta habitualmente un exantema vesicular característico que lo diferencia de otras enfermedades exantemáticas, y por ser objeto de un estudio especial en el sistema de la red centinela.

Además de las variables de identificación, la ficha de recogida de datos incluía la edad y el sexo, las características clínicas de la enfermedad (síntomas y signos), así como antecedentes de vacunación, toma de medicamentos o viajes realizados. También se recogió el diagnóstico de sospecha que realizaba el médico en el momento de la consulta.

Una vez revisada la información en el ámbito provincial, se codificaba e informatizaba y se enviaba al centro coordinador de la red, donde se procedía a una segunda validación previa a su archivo definitivo en una base de datos diseñada en Epi Info v6. Durante esta etapa se revisaba el diagnóstico de sospecha y la información complementaria aportada por el médico notificador para dar validez al exantema viral y excluir otras posibles causas de exantema.

La población cubierta por esta red se estimó a partir de las tarjetas individuales sanitarias (TIS) asignadas a cada número de identificación de asistencia sanitaria (CIAS) de cada médico, según los datos facilitados por la Subdirección General de Atención Primaria del INSALUD. El denominador para el cálculo de las tasas de incidencia, es decir la población vigilada o estudiada (personas-año), se calculó sobre la base de la siguiente expresión:

$$\sum_i P_i * (D_i/S)$$

donde P_i es el número de TIS de cada médico centinela, D_i es el número de semanas que el médico ha estado vigilando (notificación con o sin casos) durante el período de estudio y S es el número de semanas que tiene el período de estudio (52 en el año del estudio). Se obtuvo un indicador de frecuencia mensual dividiendo el número de casos notificados entre el número de declaraciones (médicos que han estado vigilando con o sin casos) durante ese mes, que se ha utilizado para representar la distribución men-

sual a lo largo del año de estudio en forma de casos por 100 declaraciones.

Tanto las estimaciones como el resto de los análisis se realizaron con el paquete informático SAS¹.

Resultados

Tasas de incidencia y variación estacional

Durante el año 2001, los médicos de familia y pediatras de la red notificaron 374 casos de enfermedades exantemáticas. Uno de los casos fue excluido al haber cumplido los 15 años y otros 5 más al comprobarse que el origen del exantema era probablemente una varicela, enfermedad que estaba excluida de este estudio. En total, se mantuvieron en el análisis final 368 casos que cumplían fielmente los criterios de inclusión.

La población base cubierta por los médicos centinelas fue de 33.472 menores de 15 años. La población vigilada se estimó en 23.237 personas-año. La incidencia de enfermedad exantemática en la infancia de probable etiología viral se estimó en 158,37 casos por 10.000 niños menores de 15 años (IC del 95%, 142,31-174,42). La incidencia fue máxima en los menores de 4 años, superior a 350 casos por 10.000, reduciéndose significativamente en los niños mayores de 5 años (tabla 1).

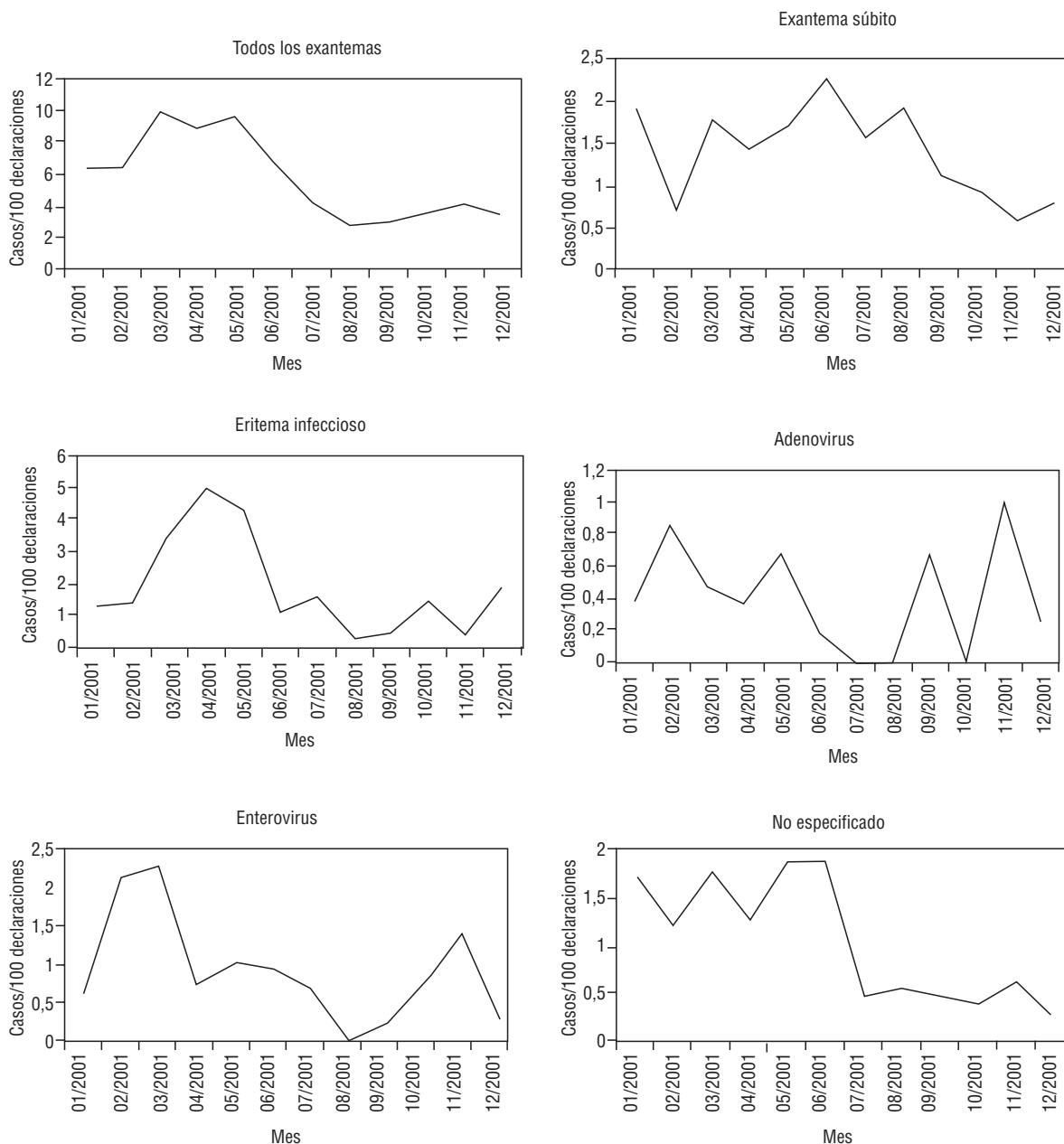
Por sospecha diagnóstica, la mayor tasa correspondió al eritema infeccioso con 52,93 casos por 10.000, seguido del exantema súbito con 36,58 casos por 10.000. Los exantemas no clasificados en ninguna categoría representaron el 18,47%. En último lugar se sitúan la sospecha de sarampión y de rubéola, con 1 y 4 casos, respectivamente (tabla 2).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre sexos en la incidencia total de exantemas ni en la incidencia de los diferentes diagnósticos por separado.

La distribución de los casos a lo largo del año mostró una típica variación estacional, con un acusado predominio de la incidencia en los meses de primavera (fig. 1). El eritema

TABLA 2 Tasa de incidencia e intervalos de confianza por sospecha de enfermedad

Enfermedad de sospecha	Casos	Porcentaje sobre el total	Tasa de incidencia por 10.000	IC del 95%
Sarampión	1	0,27	0,43	-0,4 a -1,2
Rubéola	4	1,08	1,72	0,0-3,4
Exantema súbito o roséola	85	23,09	36,58	28,8-44,3
Eritema infeccioso o quinta enfermedad	123	33,42	52,93	43,6-62,2
Infección por adenovirus	27	7,33	11,62	7,2-15,9
Infección por enterovirus	60	16,30	25,82	19,2-32,3
No especificado	68	18,47	29,27	22,3-36,
Todos los exantemas	368	100,00	158,37	142,3-174,4



**FIGURA
1**

infeccioso es el que mostró una onda epidémica primaveral más típica. El eritema súbito predominó en primavera y verano. Las sospechas de adenovirus y enterovirus tuvieron un comportamiento estacional más heterogéneo, con picos en invierno y otoño.

Características clínicas

La característica clínica básica fue el exantema maculopapular, que servía de criterio de inclusión en el estudio.

Además del sarampión y de las 4 rubéolas notificadas, cuyas manifestaciones exantemáticas eran típicas de la enfermedad, el resto de las patologías sospechadas presentaba una gran variación morfológica que no obstante se ajustaba a lo esperado. Los exantemas súbitos tuvieron predisposición a localizarse en tronco (83%), al igual que las sospechas de adenovirus (85%), mientras que el eritema infeccioso presentaba un mayor porcentaje de manifestaciones exantemáticas en cara y cuello (87%). Los casos sos-

TABLA 3

Enfermedad de sospecha	Casos	Media de edad	IC del 95%
Sarampión	1	8,0	–
Rubéola	3	4,33	–
Exantema súbito o roséola	84	1,05	0,81-1,30
Eritema infeccioso o quinta enfermedad	122	5,35	4,82-5,87
Infección por adenovirus	27	2,40	1,48-3,33
Infección por enterovirus	59	2,61	1,87-3,34
No especificado	68	3,57	2,79-4,35
Todos los exantemas*	364	3,36	3,04-3,68

*En 4 casos no se consignó la edad.

pechosos de enterovirus fueron más heterogéneos y afectaron principalmente a tronco (66%) y extremidades (61%). La edad media de presentación es muy diferente según la enfermedad, presentándose en edades más tempranas el exantema súbito y en edades más tardías el infeccioso (tabla 3).

La existencia de fiebre se notificó en menos de la mitad de los casos (47%). La enfermedad con un mayor porcentaje de pacientes con fiebre fue el exantema súbito (92%), que además presentó la media de temperatura más elevada, 39 °C. Por el contrario, solo 22 casos (17%) con eritema infeccioso mostraron temperatura elevada.

Ninguno de los pacientes alcanzó un estado clínico general grave, 14 (3,8%) presentaron un estado general moderado, principalmente por los exantemas súbitos (el 64% de todos los casos de estado general moderado). La mayoría mostró una afectación leve del estado general.

El resto de los síntomas que se pueden presentar en estos procesos ha tenido una distribución variable, y no obstante destacan los altos porcentajes de síntomas respiratorios (tos, coriza, otros síntomas respiratorios) en las sospechas de adenovirus y los síntomas digestivos (45%) entre los etiquetados como enterovirus (tabla 4).

En 3 casos, la erupción del exantema se produjo en las 2 semanas posteriores a la administración de la vacuna triple viral en niños de 15 meses, en los que el pediatra no etiquetó la posible causa del exantema. En estos 3 casos, la erupción se produjo principalmente en tronco, cara y cuello y presentaron una afectación leve del estado general, aunque 2 tuvieron fiebre de 38 °C y uno presentó adenopatías.

El 29% de los eritemas infecciosos se asociaba a brotes o había tenido contacto previo con algún caso. En el resto de las sospechas, sólo en las infecciones por enterovirus se evidenció un 10% de contacto previo con casos sospechosos. También con los enterovirus se describió, aunque pequeño, el mayor porcentaje (8,3%) de antecedentes de viajes fuera del lugar habitual de residencia.

Práctica clínica

El tratamiento previo con medicamentos no fue una práctica infrecuente en estos procesos. Casi el 15% de todos los pacientes había recibido antibióticos, analgésicos-antiinflamatorios o anticomiciales, principalmente los más jóvenes (26% de los menores de un año), y se detectaba una tendencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) de asociación entre la prescripción o automedicación previa y la edad del paciente. Por tipo de sospecha, los exantemas súbitos (33%) y las infecciones por adenovirus (24%) fueron los procesos que tenían más antecedentes de tratamiento medicamentoso previo a la consulta por el exantema.

También se demostró una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre la edad del paciente y la precocidad de la consulta (tiempo entre la aparición del exantema y fecha de consulta). El 75% de los pacientes menores de un año consultaba antes de 24 horas, mientras que este porcentaje descendía al 50% por encima de 4 años. El exantema súbito, quizá por su presentación en los primeros 2 años, fue el que ocasionó las consultas más inmediatas (76%).

TABLA 4

Síntomas y signos asociados a los exantemas por sospecha de enfermedad. Total de casos y porcentajes por sospecha diagnóstica

Enfermedad de sospecha	Total de casos (n)	Porcentaje de síntomas							
		Tos	Coriza	S. respiratorio	Conjuntivitis	Adenopatías	Artralgias	M. Koplik	Gastrointestinales
Sarampión	1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0
Rubéola	4	50,0	50,0	0,0	0,0	25,0	0,0	0,0	0,0
Exantema súbito o roséola	85	31,8	32,9	4,7	3,5	22,4	0,0	0,0	12,9
Eritema infeccioso o quinta enfermedad	123	24,4	30,9	3,3	0,8	13,8	0,8	0,0	8,1
Infección por adenovirus	27	59,3	55,6	25,9	14,8	22,2	0,0	0,0	7,4
Infección por enterovirus	60	31,7	41,7	1,7	3,3	16,7	0,0	0,0	45,0
No especificado	68	35,3	30,9	17,6	0,0	10,3	1,5	0,0	11,8
Todos los exantemas	368	32,1	35,1	7,6	2,7	16,3	0,5	0,3	15,8

Discusión

Las redes centinelas han demostrado suficientemente su utilidad en la vigilancia y la investigación epidemiológica⁷⁻¹³. La estimación de tasas de incidencia de procesos infecciosos agudos ha sido un reto en muchas enfermedades exantemáticas consideradas banales¹⁴ y que, por consiguiente, presentan una baja tasa de consulta además de experimentar una subnotificación importante en los sistemas tradicionales de registro¹⁵. La representatividad de la Red de Médicos Centinelas de Castilla y León ha sido asegurada con el diseño de la muestra¹⁶ y los periódicos controles de análisis comparativos de la población vigilada con la población general.

A la luz de estos datos, se puede decir que en las consultas de pediatría y medicina general se ven con frecuencia enfermedades exantemáticas de presumible etiología viral. Sin embargo, las sospechas se dirigen mayoritariamente, en el 98% de los casos, a enfermedades leves, autolimitadas y que no son objeto de vacunación. La estimación de la incidencia en Castilla y León es más del doble que la obtenida en un estudio similar realizado en los Países Bajos¹⁴ entre 1997 y 1998, donde la tasa no superó los 75 casos por 10.000 a pesar de unos criterios de inclusión más amplios. Sin embargo, es consistente con este estudio la distribución por edad de los diferentes tipos de exantemas, con predominio del exantema súbito en los niños más pequeños.

Si bien no se llevaron a cabo pruebas serológicas para determinar fehacientemente el origen del exantema, las características epidemiológicas y clínicas de los casos notificados parecen ajustarse bien a los diagnósticos de sospecha realizados por los médicos centinelas, ofreciendo estos datos una visión clara y precisa de lo que sucede en atención primaria.

No debe sorprendernos la práctica inexistencia de notificaciones de casos sospechosos de sarampión y rubéola si se tienen en cuenta las tasas de cobertura y la eficacia de la vacunación frente a estas enfermedades. En la sospecha de sarampión fue normativa la ausencia de síntomas clásicos como tos, coriza o conjuntivitis, mientras que fue definitivo encontrar el exantema patognomónico en la mucosa bucal.

En la distribución temporal, solamente los enterovirus muestran un comportamiento estacional inesperado, con picos en invierno y otoño cuando la epidemiología los sitúa en verano y otoño.

La distribución morfológica de los exantemas según sospecha, la edad media de presentación, la aparición de fiebre y la apreciación de severidad del proceso concuerdan con la clínica característica de estas enfermedades, lo que viene a ratificar la validez de los diagnósticos efectuados. Únicamente sería cuestionable la sospecha de exantema por enterovirus. La presentación otoñal e invernal observada y la frecuencia de síntomas y signos respiratorios

Discusión

Cuadro resumen



Lo conocido sobre el tema

- Los exantemas son causa frecuente de rash generalizado en niños, como manifestación de enfermedades infecciosas de etiología viral, bacteriana o por rickettsias.
- La mayoría son enfermedades leves y autolimitadas, por lo que no se les da la importancia que tienen desde el punto de vista de la salud pública.
- Enfermedades potencialmente graves como el sarampión y la rubéola, sometidas a programas de vacunación, han modificado sus formas de presentación, dificultándose la sospecha clínica.

Qué aporta este estudio

- Este trabajo aporta un mejor conocimiento de los exantemas maculopapulares que se presentan en la práctica clínica de edades pediátricas y una descripción del contexto epidemiológico en el que aparecen.
- Se pone de manifiesto la importancia de estos procesos, más por su magnitud y el complicado diagnóstico diferencial que por su gravedad.
- Los diagnósticos de sospecha realizados en atención primaria se adecuan a las características clínicas y epidemiológicas de las enfermedades estudiadas.

(31,7% de tos y 41,7% de coriza) podrían hacer pensar en virus respiratorios con manifestaciones gastrointestinales, más que virus de transmisión entérica con manifestaciones en vías respiratorias superiores.

No es extraño que se presenten exantemas después de una vacunación¹. En estos casos es extremadamente difícil discernir si el exantema es secundario a la vacuna o por el contrario es un proceso infeccioso independiente. Ni la clínica ni la evolución de los 3 casos descritos en este trabajo permiten realizar valoraciones al respecto, pese a la importancia que tienen estos efectos secundarios por su semejanza con procesos clínicos relevantes y que merecerían estudiarse en profundidad.

La posible concurrencia de otros casos parecidos en la comunidad no ha sido especialmente frecuente, o en todo caso no ha atraído la atención del médico como en otros procesos similares y frecuentes, caso de la varicela. Sólo el eritema infeccioso parece mostrar unos antecedentes de contactos que bien pudieran ayudar en la caracterización diagnóstica y la detección de brotes epidémicos que se han descrito recientemente, alguno de ellos en nuestro país².

La posibilidad de utilizar técnicas diagnósticas sencillas y fiables permitiría aumentar la validez de los diagnósticos de sospecha y describir mejor los patrones de presentación de cada agente causal, con la consiguiente mejora de los diagnósticos diferenciales y las alertas de casos de entidades como el sarampión, que está sometido a un programa especial de eliminación.

Agradecimientos

A los médicos y pediatras centinelas de Castilla y León y a los miembros de la Comisión de Valoración y Seguimiento de la Red, sin cuya aportación científica y su inestimable trabajo de campo no se hubiera podido realizar este estudio.

Bibliografía

1. Fieden IJ, et al. Childhood exanthems. Old and new. *Ped Clin North Am* 1991;38(4):859-84.
2. Davidkin I, Valle M, Peltola H, Hovi T, Paunio M, Roivanien M, et al. Etiology of measles and rubella-like illnesses in measles, mumps and rubella-vaccinated children. *J Infect Dis* 1998;178(6):1567-70.
3. Black JB, Duringon E, Kite-Powell K, De Souza L, Curli SP, Afonso AM, et al. Seroconversion to human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 among Brazilian children with clinical diagnoses of measles or rubella. *Clin Infect Dis* 1996;23(5):1156-8.
4. Tait DR, Ward KN, Brown DWG, Miler E. Measles and rubella misdiagnosed in infants as exanthem subitum (roseola infantum). *BMJ* 1996;312:101-2.
5. Amela Heras C, Pachón del Amo I. La vigilancia epidemiológica del sarampión en el contexto del «Plan de acción para eliminar el sarampión en España». *Boletín Epidemiológico Semanal* 2002;8(16):169-80.
6. SAS Institute Inc./SAS/STAT® User's Guide, version 6, Fourth Edition, Volume 2. Cary: SAS Institute Inc., 1989; p. 943.
7. Vega Alonso AT, Gil Costa M, Ruiz Cosin C. Demanda y prescripción de test VIH en atención primaria. Registro de la Red de Médicos Centinelas de Castilla y León en 1991, 1992 y 1993. *Gac Sanit* 1996;10(52):25-33.
8. Vega Alonso AT, Larrañaga Padilla M, Zurriaga Lloréis O, Gil Costa M, Urtiaga M, Calabuig Pérez J. Trastornos de ansiedad. Variabilidad y condicionantes de la actitud terapéutica de los médicos de atención primaria. *Aten Primaria* 1999;24(10):569-78.
9. Zorrilla Torras B, Cantero Real JL, Martínez Cortés M. Estudio de la diabetes mellitus no insulín dependiente en atención primaria en la Comunidad de Madrid usando la Red de Médicos Centinelas. *Aten Primaria* 1997;20(10):543-8.
10. Redondo Martín S, Morquecho Gil M, Berbel Hernández C, Vina Simón M. Solicitud y realización del test del VIH en atención primaria. Estudio de la Red de Médicos Centinelas de Castilla y León 1990-1996. *Gac Sanit* 2002;16(2):114-20.
11. Álvarez-Requejo A, Carvajal A, Begaud B, Moride Y, Vega T, Arias LH. Under-reporting of adverse drug reactions. Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. *Eur J Clin Pharmacol* 1998 Aug;54(6):483-8.
12. Benet Rodríguez M, Carvajal García-Pando A, García del Pozo J, Álvarez Requejo A, Vega Alonso T. Tratamiento hormonal sustitutivo en España. Un estudio de utilización. *Med Clin (Barc)* 2002;119(1):4-8.
13. Ordobas MA, Zorrilla B, Arias P. Influenza in Madrid, Spain, 1991-92: validity of the sentinel network. *J Epidemiol Community Health* 1995;49(Suppl 1):14-6.
14. Ronveaux O, Bosman A, Reintjes R, Conyn-Van Spaendonck. Epidemiología descriptiva de los exantemas en la región de Rotterdam, enero de 1997 a junio de 1998. *Eurosurveillance* 1998;3(12):122-4.
15. Fleming DM, Schellevis FG, Falcao I, Alonso TV, Padilla ML. The incidence of chickenpox in the community. *Eur J Epidemiol* 2001;17:1023-7.
16. Vega Alonso AT, Gil Costa M, Ruiz Cosin C, Zapatero Villalonga E. La Red de Médicos Centinelas de Castilla y León: aplicación del análisis de conglomerados para la obtención de una población representativa. *Gac Sanit* 1990;4(20):184-8.
17. Oliveira MI, Curti SP, Figueiredo CA, Afonso AM, Theobaldo M, Azevedo RS, et al. Rash after measles vaccination: laboratory analysis of cases reported in Sao Paulo, Brazil. *Rev Saude Publica* 2002;36(2):155-9.
18. Martínez-Campillo F, López J, Verdún M, Andreu M, Rigo MV. Brote por parvovirus B19 en una comunidad rural del área de salud de Alicante. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20(8):376-9.