

# SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRÍA

## COMITÉ NACIONAL DE INFECTOLOGIA

### **Organización de los servicios para la atención de exantemas febriles en pediatría ante confirmación de casos de sarampión en Argentina 4 de Octubre 2019**

El virus del sarampión es un RNA virus con un serotipo clasificado como miembro del género *Morbillivirus* en la familia *Paramixovirus*.

Se transmite de persona a persona, por contacto directo con gotitas infecciosas o por propagación aérea, con menor frecuencia. La tasa de ataque en una comunidad o grupo con individuos susceptibles es del 90%. El virus sobrevive en el aire hasta 2 hs.

El período de incubación en general es de 10 días, con un intervalo de 8-12 días.

El momento de contagio de la enfermedad abarca desde 1-4 días antes del período pre exantemático hasta 4 días después de la erupción; en los inmunocomprometidos puede haber una eliminación más prolongada del virus por vía respiratoria

El sarampión es una enfermedad aguda que afecta sólo al hombre, deja inmunidad permanente y disponemos una óptima vacuna para prevenirla.

Se caracteriza por comienzo brusco con fiebre, coriza, catarro bronquial y conjuntival (triple catarro); este primer cuadro, denominado pre exantemático, tiene 3-4 días de duración. En el último día de este período aparece un enantema en la boca, característico (manchas de Koplic). Luego desarrolla erupción en la piel, con pequeñas manchas eritematosas o maculopapulares, que comienza en la cara (línea de inserción del cabello) y tronco y después se extiende a los miembros (distribución cefalocaudal). Este período exantemático dura 4-5 días y la aparición de la erupción coincide generalmente con el pico de fiebre. En algunas situaciones la forma de presentación es atípica por lo que se requiere un alto índice de sospecha. El exantema comienza a desvanecerse para el tercer día, en el mismo orden en que se presentó. Al desvanecerse, en las zonas más afectadas, puede observarse descamación fina. En los lactantes, niños pequeños y adultos mayores, pueden aparecer complicaciones, cuya causa permite diferenciarlas en dos tipos:

- a) Propias del virus: hemorragias (se presentan con máculas y pápulas hemorrágicas), neumonitis (es la más común), encefalitis; o
- b) Infecciosas asociadas: neumonía, otitis, laringotraqueobronquitis (crup).

La frecuencia de complicaciones, está influenciada por la edad y por el estado nutricional de los niños; por esta razón, en los grupos con más bajo nivel socioeconómico se observa un mayor porcentaje de complicaciones. De la misma manera aumenta cuando se trata de inmunocomprometidos (menores de un año, oncológicos, SIDA, enfermedades hematológicas).

El sarampión durante el embarazo puede ser causa de abortos y retardo de crecimiento intrauterino, en el primer trimestre del mismo está asociado a mayor incidencia de malformaciones.

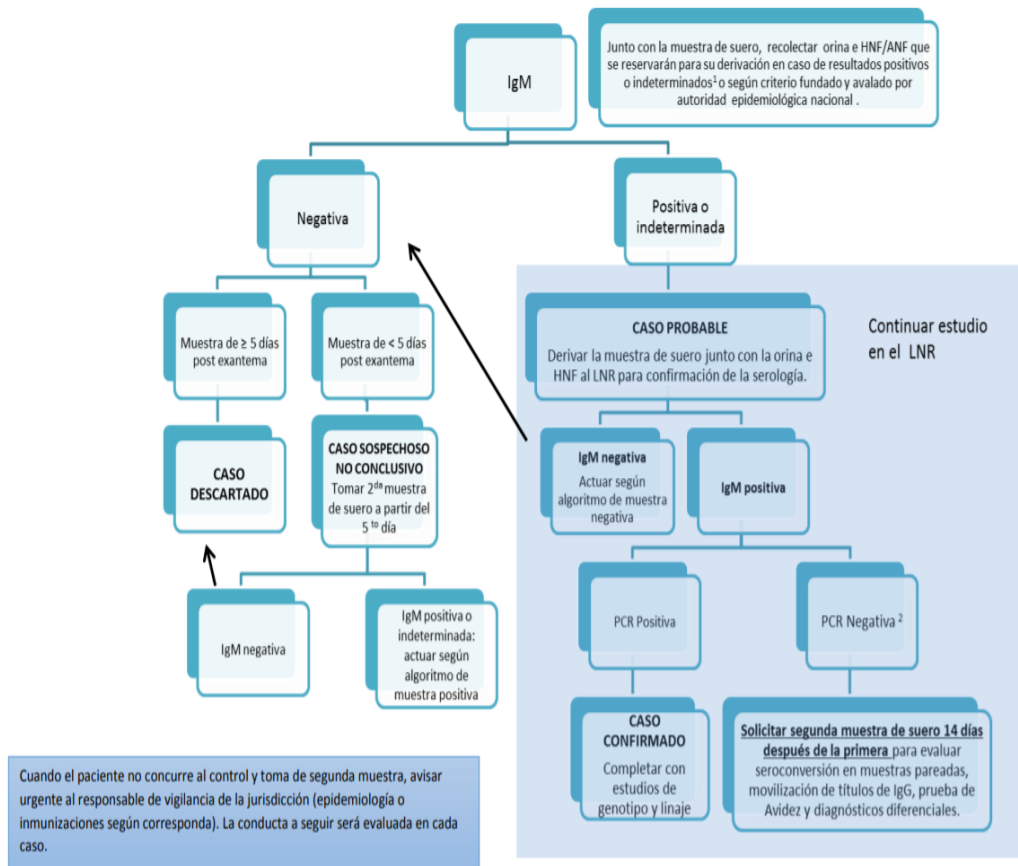
Se debe tener en cuenta un cuadro crónico, la panencefalitis esclerosante subaguda, enfermedad degenerativa, incapacitante del sistema nervioso central, que aparece varios años después de la enfermedad, como consecuencia de la permanencia del virus del sarampión en células del sistema nervioso central (SNC). Se trata de una complicación poco frecuente, muy grave. Se caracteriza por deterioro intelectual y de comportamiento y convulsiones que aparecen después de 7 a 11 años de un sarampión y ocurre de 4 a 11 por 100.000 casos con tasas mayores cuando el sarampión se presenta por debajo de los 2 años. Estos pacientes no contagian.

Es muy importante que el médico identifique **La EFE** (enfermedad febril exantemática) para la notificación inmediata. No hace falta esperar el laboratorio para notificarlo

**Caso sospechoso de EFE Todo paciente de cualquier edad con fiebre y exantema o bien que un trabajador de la salud lo sospeche.**

## Metodología diagnóstica específica

### ALGORITMO DE ESTUDIO DE ESTUDIO DE LABORATORIO DE CASOS SOSPECHOSOS DE SARAMPIÓN/RUBÉOLA



- Por la disminución del valor predictivo positivo (VPP) de la serología en contexto de baja endemividad, se debe continuar el estudio para descartar un falso positivo.
- Recordar que la IgM puede ser positiva hasta dos meses después de la vacunación.
- Las muestras para estudios moleculares por PCR (orina e HNF/ANF) se procesarán SOLO en casos con serología IgM positiva.

### Casos con antecedentes de vacunación reciente con componente sarampión/rubeola (vacuna triple viral)

- Todos los casos deben ser notificados como EFE y ESAVI. Independientemente de si se tomará o no muestra de laboratorio.
- Se estudiarán por laboratorio aquellos casos que cumplan con los siguientes requisitos:
  1. El inicio de la fiebre y/o exantema fue antes de los 5 días de haber recibido la vacuna o 12 días o más después.
  2. Cualquier caso de fiebre y exantema posterior a la vacunación que presente además síntomas como conjuntivitis, catarro nasal o tos, independientemente de los días post vacunación.

3. Casos con fiebre y exantema de comienzo 5-12 días post vacunación, en los que se tiene ALTA SOSPECHA de corresponder a virus salvaje ya sea por el cuadro clínico o por los datos epidemiológicos (por ejemplo pacientes que hayan recibido la vacuna como bloqueo de casos confirmados, viaje a zona de circulación viral los 7-21 días previos )
4. En todos los casos de EFE con antecedente de vacunación reciente que se estudien por laboratorio deberá tomarse muestra de suero, orina e hisopado (o aspirado) naso-faríngeo.

Es posible aislar el virus del sarampión en secreciones respiratorias y en otros tejidos. Se trabaja en estos casos con Reacción en Cadena de la Polimerasa PCR que permite el diagnóstico en brotes pequeños o en el inicio de los brotes. Es una herramienta epidemiológica para evaluar la circulación de los genotipos virales, sus linajes y su relación en los brotes que puedan afectar a los países.

Lo que sí pueden estudiarse son los anticuerpos que se generan por la presencia del virus. La inmunoglobulina IgM específica presenta mayor positividad para el 10° día, el 90% de los pacientes tienen estos anticuerpos detectables; el aumento de la concentración de anticuerpos en sueros pareados con diferencia de una o dos semanas permite hacer el diagnóstico de sarampión; pero una sola determinación de IgM específica alrededor del 3er día de la erupción permite el diagnóstico en la mayor parte de los casos.

El sarampión se puede confirmar por:

1. Detección de virus por RT-PCR (con transcriptasa inversa)
2. Detección de IGM
3. Aumento de IGG con seroconversión con 10 días de diferencia.
4. Aislamiento del virus por cultivo celular. Los estudios para genotipos y linajes los realiza el ANLIS- Instituto Carlos G. Malbrán. Av. Vélez Sarsfield 573 - CABA

#### ■ MUESTRAS PARA EL DIAGNOSTICO ETIOLOGICO:

- ✓ Tomar siempre muestra de sangre: en tubo con EDTA (Tubo para Hemograma): 2 ml de sangre.  
**Y**
- ✓ Muestra de orina (hasta el día 14): en tubo estéril.  
**O**
- ✓ Aspirado nasofaríngeo – ANF / hisopado faríngeo (hasta el día 7 de enfermedad)

**IMPORTANTE:** para el envío de muestras considere Día 1 de enfermedad: el día de aparición del Exantema.  
Todas las muestras serán estudiadas en forma simultánea para sarampión y rubeola.

El estudio Viroológico incluirá: Reacción en Cadena de la Polimerasa (RT-PCR) y Estudio serológico (detección de anticuerpos IgM en suero): esta determinación se realizará en muestras obtenidas a partir de las 72 h y hasta los 28 días desde el comienzo de la enfermedad a partir de la muestra de sangre en tubo con EDTA).

Cada efector deberá organizar la red de derivación de las muestras y la devolución de resultados.

Ver [http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001357cnt-2018-10\\_anexo-labortorio-sarampion-rubeola.pdf](http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001357cnt-2018-10_anexo-labortorio-sarampion-rubeola.pdf)

#### **Tratamientos recomendados**

El sarampión no tiene tratamiento específico, sólo medidas de sostén y sintomáticas; las complicaciones bacterianas posteriores a la enfermedad se tratan con antibióticos según los tipos y circunstancias de la patología y el tipo de huésped.

#### Sarampión y Vitamina A:

El déficit de Vitamina A es reconocido como un factor de riesgo para presentar sarampión grave.

La Revista Cochrane analizó estudios controlados randomizados en niños con sarampión que habían recibido vitamina A o placebo. La evidencia mostró que 100.000U por día de vitamina A, durante 2 días se asociaba a reducción en el riesgo de mortalidad global y de mortalidad por neumonía. Este beneficio fue aún mayor en niños menores de 2 años.

En el control del brote de sarampión en Argentina durante 2010, se recomendó suplementar con vitamina A, a los niños internados con casos sospechosos de sarampión.

Se recomienda administrarla una vez por día por 2 días:

200.000 UI para niños de 12 meses o mayores

100.000 UI para niños de 6 a 11 meses

50.000 UI para menores de 6 meses.

## Medidas de prevención y control

Para los contactos con casos de sarampión sin inmunidad se deben tener en cuenta el tiempo transcurrido desde el contagio y el riesgo de complicaciones de la persona expuesta.

- a) Si el tiempo transcurrido desde el contagio es de  $\leq 3$  días o menos, la vacuna puede ser efectiva para evitar la enfermedad, pero no hay seguridad, ya que a veces la respuesta inmunogénica de la vacuna es más tardía que el periodo de incubación de la enfermedad y el sarampión igual se presenta; en estos casos debe tenerse en cuenta el riesgo de complicaciones de la persona expuesta; si el riesgo es grande (niños menores de 6 meses, desnutridos graves, inmunocomprometidos) es preferible utilizar inmunoglobulina intramuscular (IM) a la dosis de 0,50 ml/K (Máximo 15 ml).
- b) Si han transcurrido 4-6 días, la aplicación de inmunoglobulina IM puede atenuar la enfermedad.

Si se ha inyectado este tipo de inmunoglobulina se deben esperar por lo menos 3 meses para la aplicación de vacunas a virus vivos atenuados (triple viral).

Además de las precauciones standard los niños internados deben estar con precauciones de transmisión aérea (precauciones respiratorias) durante 4 días luego de la aparición de la erupción en niños sanos y mientras dure la enfermedad en huéspedes inmunocomprometidos.

Los pacientes susceptibles expuestos deben ser sometidos a precauciones por transmisión del aire desde el día 5 después de la primera exposición hasta el día 21 luego de la última exposición.

### ***Evidencia de inmunidad al sarampión***

- Documentación por escrito de haber recibido la vacuna correctamente
- Evidencia de inmunidad de laboratorio
- Confirmación de enfermedad por laboratorio
- Nacidos antes de 1965

## Vacunación

### Agente inmunizante:

A partir del aislamiento del virus del sarampión en 1954, por Enders, se comenzaron a desarrollar vacunas; las primeras fueron con virus inactivados, que se dejaron de lado porque producían trastornos locales y generales muy serios. Las primeras vacunas a virus vivos atenuados, con la cepa Edmoston B, también producían fuertes reacciones que se intentaban atenuar con la aplicación simultánea de inmunoglobulina intramuscular. Todas estas vacunas fueron reemplazadas por vacunas superatenuadas preparadas en cultivos celulares de embrión de pollo; de éstas, en la Argentina existe experiencia con las cepas Schwarz, Moraten y Leningrado 16, que han demostrado un poder

inmunogénico semejante y escasas reacciones.

El desarrollo de estas cepas a partir de 1963 y su aplicación masiva desde 1967 trajeron la esperanza de erradicar el sarampión. En la Argentina, las primeras campañas datan de 1970.

En 1993 se realizó en Argentina la “campaña de puesta al día” que consistió en vacunar a todos los niños de 1 a 14 años independientemente de su estado vaccinal previo para cortar la transmisión de la enfermedad principalmente ocurrente en niños. A partir de 1998 se adoptó la modalidad de las “campañas de seguimiento”, vacunando a los niños de 1 a 4 años, independientemente del programa regular con triple viral al año y al ingreso a primer grado, que se incorporó justamente de ese año. El objetivo de estas campañas es reducir el número de susceptibles en la población general evitando la circulación del virus. Con el objetivo de mantener la Eliminación del Sarampión de América, y alcanzar la Eliminación de la Rubéola, se han realizado en Argentina y en América del Sur, campañas de vacunación con vacuna doble viral (sarampión-rubéola). En el 2006 se vacunaron mujeres en edad fértil alcanzándose una cobertura administrativa del 98%, en el 2008 y 2009, se vacunaron hombres entre 16 a 39 años con una cobertura del 90%.

En el año 2009, Argentina fue el único país de América del Sur que realizó campaña de seguimiento para sarampión en niños menores de 5 años, ofreciendo una dosis extra de SR, alcanzándose una cobertura administrativa, global país del 98%, habiéndose vacunado 2 millones de niños.

Estas acciones intensivas de vacunación generan protección individual y colectiva en Argentina con respecto a la introducción de cepas importadas de sarampión, lo cual fue comprobado en el control y contención del brote de sarampión relacionado a Sudáfrica.

#### Inmunogenicidad y eficacia clínica:

La elevación de anticuerpos después de una dosis de vacuna antisarampionosa oscila en 90-95% de los casos, siempre que se vacune después de los 12 meses (por ende, existe un 5-10% de fracaso primario de la vacuna).

Alrededor del 10% de los vacunados pierden su inmunidad antes de los 10 años de la primera dosis (fracaso secundario).

El fracaso primario y el fracaso secundario de las vacunas antisarampionosas, junto con el hecho de que rara vez la cobertura de vacunación es del 100%, han provocado una disminución de las tasas de inmunidad en niños mayores y adolescentes.

#### Esquema, dosis, vía:

Se utilizan dos dosis de vacuna: la primera a los 12 meses de vida, la segunda al ingreso a primer grado (5-6 años). La vía recomendada es la subcutánea.

#### Efectos adversos:

Después de muchos millones de dosis de vacuna aplicadas en el mundo, los

efectos secundarios comprobados son poco importantes.

Un 5-15% de los vacunados presenta fiebre ( $>38,5^{\circ}\text{C}$ ), a partir del quinto día, y dura 2-3 días. En menos del 5% aparece una erupción morbiliforme y en 1% tos, resfrío o conjuntivitis. Se han detectado encefalopatías en los 30 días siguientes a la vacuna (1/1.000.000 de vacunas), cifra inferior a la esperada de encefalopatía de etiología desconocida en una población de la edad de los vacunados.

En los casos de fiebre alta puede haber convulsiones febriles que no se relacionan con el antígeno de la vacuna.

#### Contraindicaciones:

Las enfermedades agudas no son una contraindicación para la vacuna; hay estudios con suficiente evidencia, que ésta no aumenta los problemas y no se altera la respuesta inmunitaria. Por lo tanto, si es necesario vacunar, no se debe posponer la aplicación.

Los pacientes desnutridos tienen indicada muy especialmente la vacuna antisarampionosa por la gravedad que el sarampión adquiere en ellos. La inmunidad que se obtiene puede estar alterada y el nivel de anticuerpos ser inferior al de personas con nutrición normal, pero la respuesta es suficiente y permite una inmunidad adecuada en la mayoría de los casos.

No debe aplicarse vacuna Triple viral a los inmunocomprometidos por enfermedad o tratamientos, por los trastornos que podría producir; sin embargo, se han vacunado enfermos con leucemia en remisión sin reacciones adversas. En este caso debe esperarse 3 meses luego de la finalización de la quimioterapia.

No se han detectado problemas en personas con VIH y estos pacientes deben ser vacunados con  $\text{CD4} > 15\%$ . Pero de tenerse en cuenta que el paciente con un recuento de  $\text{CD4}$  menor al 15% o enfermedad grave no puede ser vacunado.

Las personas con anafilaxia al huevo podrían tener algunas reacciones, por lo que, en esos casos, se aconseja precaución. Se han detectado algunos pocos casos de reacciones en personas alérgicas a la neomicina (algunas vacunas tienen trazas de este antibiótico).

Si un niño recibió gammaglobulinas, se debe esperar 3 meses para la aplicación de vacuna Triple viral.

La anafilaxia puede presentarse al aplicarse cualquier medicamento o vacuna y los vacunatorios deben estar adecuadamente equipados para el tratamiento de la misma.

#### **ACTITUD ANTE BROTES DE SARAMPIÓN**

Las acciones de control de brote se deben realizar ante todo caso sospechoso, sin esperar la confirmación diagnóstica y todas las instituciones públicas y privadas, deben notificar a la dirección de epidemiología local dentro de las 24 horas del diagnóstico. Se **deben realizar las acciones de bloqueo con vacuna triple viral o gammaglobulina, según indicación dentro de las 48 hs del diagnóstico del caso sospechoso.**



Mantener la eliminación de sarampión en Argentina es una responsabilidad de todos.

### **Aislamiento del paciente con EFE:**

- Disponer el aislamiento del paciente hasta los 7 días siguientes del inicio del exantema. Los pacientes con **sarampión** deben permanecer en aislamiento respiratorio por 4 días post comienzo de rash ( considerado día 0 ) , excepto los inmunocomprometidos donde es más prolongado y el resto del tiempo con precauciones standard
- Dar barbijo para la circulación en transportes públicos.
- En el triage de emergencias dentro de las instituciones, se deberá ofrecer barbijo quirúrgico a todos los pacientes que consulten con fiebre y exantema.

En caso de internación, el paciente debe ser ubicado en habitación individual preferentemente con presión negativa o filtro HEPA. Sería recomendable que una vez que el paciente se fuera de alta la habitación se ventile por lo menos 2 hs para permitir remover el 99% del aire contaminado.

### **Estrategias de Vacunación:**

*Es imprescindible disminuir la cantidad de susceptibles al sarampión disminuyendo la circulación de virus mediante la vacunación antisarampionosa.*

En **todas las consultas ambulatorias** clínicas y quirúrgicas, inclusive el servicio de emergencias, se aprovechará la oportunidad para constatar la vacunación antisarampionosa: si no se constatará vacunación completa en niños, niñas adolescentes o adultos se indicará la vacunación triple viral para ser aplicada a la mayor brevedad posible.

Si se asistiera un niño o niña con **exantema febril** recordar indicar en los contactos vacunación de bloqueo o gammaglobulina IM según corresponda y realizar la notificación en forma urgente . <https://docs.google.com/spreadsheets/d/1cz4-g59j2QJuPzdemXhmu66cFaBcisylmplyhT741qs/edit#gid=0> y llenar la ficha (Ficha: [http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001553cnt-2019-09\\_ficha-de-vigilancia-de-sarampion-y-rubeola.pdf](http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001553cnt-2019-09_ficha-de-vigilancia-de-sarampion-y-rubeola.pdf))

De acuerdo a la actual situación epidemiológica en este momento (octubre 2019)

Las medidas preventivas son EXCLUSIVAMENTE para las zonas que se detallan.

- CABA
- Campana, Escobar, Exaltación de la Cruz, General San Martín, José C. Paz, Malvinas Argentinas, Pilar, San Fernando, San Isidro, San Miguel, Tigre, Vicente López y Zárate. (**Región sanitaria V**)

- Avellaneda, Lanús, Lomas de Zamora, Almirante Brown, Berazategui, Esteban Echeverría, Ezeiza, Florencio Varela y Quilmes. (**Región sanitaria VI**)
- Gral. La Heras, Gral. Rodríguez, Luján, Marcos Paz, Merlo, Hurlingham, Itzaingó, Morón, Tres de Febrero y Moreno. (**Región sanitaria VII**)
- La Matanza (**Región sanitaria XII**)

El listado de medidas precautorias es:

Todos los niños/as Entre 6 y 11 meses de edad, DEBEN recibir una dosis de vacuna triple viral. *Esta dosis se considera dosis 0 y al cumplir el año debe recibir su dosis de calendario*

Entre 13 meses a 4 años inclusive, deberán acreditar al menos 2 dosis de vacuna triple viral o deben recibir la vacuna. *Si tiene la dosis del año y de la campaña 2018 no requerirá dosis extra*

Los ADULTOS deberían tener dos dosis de vacuna antisarampionosa, doble ó triple viral, de no poder acreditarlo DEBERÍAN vacunarse.

Las personas nacidas antes de 1965 NO NECESITAN VACUNARSE porque se las considera inmunizadas.

#### **Residentes en Argentina que viajen al exterior:**

- Se recomienda que los viajeros mayores de 13 meses cuenten con al menos 2 dosis de vacuna triple viral
- De no contar con las 2 dosis recomendadas, la vacuna debe ser aplicada como mínimo 15 días antes del viaje
- Los niños de 6 a 11 meses que viajen a áreas de circulación viral activa, deben recibir una dosis de vacuna triple viral. Esta dosis no debe ser tenida en cuenta como esquema de vacunación. Se administrarán las dosis correspondientes al Calendario Nacional de Vacunación al año de vida y al ingreso escolar.
- En casos de niños menores de 6 meses de vida, se sugiere aplazar y/o reprogramar el viaje puesto que en ellos la vacuna triple viral está contraindicada.

**En internación** Se constatará la vacunación Triple viral, si no se constatará 2 dosis en mayores de 13 meses ( en la actual situación epidemiológica):

-si se prevé internación de corta permanencia, si sugiere postergar la vacunación al egreso hospitalario.

-si se prevee internación de mediana a larga permanencia, si sugiere indicar la vacunación durante la vacunación

**Se vacunará a la puérpera y a sus parejas y hermanos del recién nacido, previo al egreso hospitalario de no constatarse 2 dosis de vacuna antisarampionosa, como forma de proteger indirectamente al neonato y su madre.**

**En el vacunatorio:** Recordar recitar a las 4 semanas si se aplica la vacuna al año de vida o la 1ª dosis entre 13 meses y 4 años inclusive en esta situación epidemiológica. No se requerirá orden médica para la aplicación de la vacunación

*Debe reforzarse la recomendación que todo el personal de salud debe acreditar al menos 2 dosis de vacuna o bien contar con certificación de IgG positiva para sarampión.*

### Actitud ante un caso de sarampión en una sala de internación

Si los casos se producen en una sala de internación, los contactos deberían recibir inmunoglobulina, que es más segura para evitar casos secundarios que la vacuna y se debería establecer el aislamiento de los casos y trabajar mediante el sistema de “cohorte” con los contactos, de acuerdo a un esquema que tenga en cuenta el momento del contacto probable y los tiempos de incubación máximo y mínimo. Se señala que con inmunoglobulina la incubación del sarampión puede llegar a 15 días.

Si los contactos no son niños menores de 1 año, ni desnutridos, ni inmunocomprometidos y serán dados de alta de la unidad de internación antes de que puedan empezar a contagiar, se puede utilizar vacuna triple en lugar de inmunoglobulina.

### **Bibliografía**

- Sociedad Argentina de Pediatría Libro azul de infectología 2012
- American Academy of Pediatrics Red Book 2018-2021
- Recomendaciones para estudios de laboratorio de casos enfermedad febril exantemática (casos sospechosos de sarampión o rubéola) Optimización de la vigilancia Octubre 2018. Secretaría de salud de Argentina  
[http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001356cnt-2018-10\\_algoritmo-lab.pdf](http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001356cnt-2018-10_algoritmo-lab.pdf)
- Anexo laboratorio toma, conservación, acondicionamiento y envío de muestras para diagnóstico de sarampión y rubéola Octubre 2018. Secretaria de Salud de Argentina  
[http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001357cnt-2018-10\\_anexo-laboratorio-sarampion-rubeola.pdf](http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001357cnt-2018-10_anexo-laboratorio-sarampion-rubeola.pdf)
- Ficha epidemiológica. Secretaria de salud de Argentina [http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001553cnt-2019-09\\_ficha-de-vigilancia-de-sarampion-y-rubeola.pdf](http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001553cnt-2019-09_ficha-de-vigilancia-de-sarampion-y-rubeola.pdf)
- Sarampión, Rubéola y SRC .Secretaria de salud de Argentina <https://www.argentina.gob.ar/salud/inmunoprevenibles/vigilancia/sarampion-rubeola-src>
- Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Measles in Healthcare setting –CDC –July 2019  
version: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/measles/index.html>

- Plotkin Vaccines 7th edition