

## PROTOCOLO DE VIGILANCIA DE LAS FIEBRES HEMORRÁGICAS VIRICAS

### DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

#### Introducción

Las fiebres hemorrágicas víricas (FHV) son un grupo de enfermedades causadas por virus pertenecientes a distintas familias. Sus reservorios, distribución y modos de transmisión, así como el curso clínico de la enfermedad varían dependiendo del virus, pero todos ellos pueden producir un síndrome de fiebre hemorrágica (FH) aguda caracterizado por fiebre elevada, afectación multisistémica y aumento de la permeabilidad vascular con manifestaciones hemorrágicas, que con frecuencia evoluciona rápidamente a la muerte. La probabilidad de desarrollar este síndrome y su gravedad varía según el virus y la cepa causal.

Estos virus son de particular importancia para salud pública dada su capacidad de propagación, su potencial para producir enfermedad grave, y la dificultad para su reconocimiento y tratamiento. A excepción de los Flavivirus, y el virus de la fiebre del valle del Rift, estos virus pueden transmitirse de forma secundaria de persona a persona, aunque no es una vía habitual de transmisión, y todos, exceptuando el dengue, son potencialmente aerosolizables por lo que son considerados como agentes biológicos de categoría A de uso potencial en bioterrorismo.

El aumento creciente de la frecuencia y rapidez de los viajes internacionales y del transporte de mercancías y animales, lleva consigo un aumento del riesgo de importación de patógenos desde áreas endémicas a áreas libres de ellos. España es una importante puerta de entrada en Europa de personas procedentes de África y de Latinoamérica, lo que podría facilitar la importación de agentes infecciosos tropicales, entre ellos los virus que causan FHV.

En ciclos silvestres en España se ha detectado genoma de dos virus que podrían ser causantes potenciales de FHV: el virus Lloviu, que está estrechamente relacionado con Ébola y Marburg (detectado esporádicamente en murciélagos), y el virus de la FH de Crimea-Congo (detectado en garrapatas). Aunque aún es necesario realizar investigaciones sobre poblaciones en riesgo, no existen evidencias de que hayan causado enfermedad en humanos.

El cuadro clínico varía según el virus causal y no todos tienen el mismo potencial de causar el clásico síndrome de fiebre hemorrágica. La mayoría de las infecciones por estos virus son asintomáticas o presentan cuadros relativamente leves, que cursan con un síndrome febril, acompañado de otros síntomas/signos inespecíficos, sin predominio de afectación de un solo órgano o sistema. La duración de la enfermedad puede variar desde unos pocos días a 2 semanas.

Inicialmente los pacientes presentan un pródromo inespecífico, que generalmente dura menos de una semana. Las FH por filovirus (FH de Ébola, FH de Marburg), flavivirus (fiebre amarilla, dengue, FH de Omsk, FH del Bosque de Kyasanur y FH de Alkhurma) y bunyavirus (FH de Crimea-Congo, fiebre del Valle del Rift y FH con síndrome renal por hantavirus del viejo mundo) se caracterizan por un comienzo brusco, mientras que las causadas por

arenavirus (fiebre de Lassa, FH argentina y otras FH del nuevo mundo) tienen un inicio de síntomas más insidioso.

Los primeros signos/síntomas suelen incluir fiebre elevada, cefalea, malestar general, artralgias, mialgias, hiperhidrosis, síntomas gastrointestinales y/o respiratorios, hipotensión, bradicardia relativa, taquipnea, conjuntivitis y faringitis. La mayoría están asociadas con enrojecimiento o erupción cutánea, pero las características de la erupción varían con el agente causal.

Las anomalías de laboratorio incluyen trombocitopenia, leucopenia (casi todas las FHV excepto la fiebre de Lassa en la que suele haber leucocitosis), anemia o hemoconcentración, elevación de enzimas hepáticas y alteraciones de la coagulación. Estos pacientes pueden presentar proteinuria y hematuria y pueden desarrollar oliguria y azoemia.

Algunos signos/síntomas son más frecuentes o característicos de determinadas FHV:

- Manifestaciones hemorrágicas: 30% de los casos de FH de Ébola y Marburg.
- Exantema eritematoso maculopapular: **muy notable en los casos de FH de Ébola y Marburg y dengue hemorrágico o grave.**
- Faringitis: la faringitis exudativa grave es característica de la fase inicial de la Fiebre de Lassa.
- Ictericia: puede ser característica prominente en la fiebre del Valle del Rift, fiebre amarilla, Ébola, Marburg, Lassa.
- Meningoencefalitis: Fiebre del Valle del Rift, FH del Bosque de Kyasanur, FH de Omsk.

En el Anexo II se presenta la clínica de las FHV.

**La gravedad** varía dependiendo del virus y cepa causal. Los casos graves presentan un síndrome multisistémico, con lesiones microvasculares y signos generalizados de aumento de la permeabilidad vascular, y dependiendo del virus, pueden presentar manifestaciones hemorrágicas (petequias, púrpura, hemorragia intradérmica o submucosa, sangrado de encías, hematemesis, melena, hematuria, sangrado excesivo en los sitios de punción, epistaxis, hemoptisis), problemas respiratorios, hepatopatía, disfunción del sistema nervioso central que se manifiesta por delirio, convulsiones, signos cerebelosos, o estado de coma y son signo de mal pronóstico, insuficiencia renal, coagulación intravascular diseminada o fallo renal.

La muerte suele ir precedida de diátesis hemorrágica generalizada, shock y fallo multiorgánico, una o dos semanas después del inicio de síntomas. El sangrado masivo es un signo de mal pronóstico, tardío o terminal, pero rara vez es en sí mismo la causa de muerte. La letalidad varía entre 10% - 90%

Ante un viajero febril procedente de áreas tropicales se debe **descartar de forma urgente el diagnóstico de paludismo**. Las infecciones múltiples son comunes en los trópicos y el hallazgo de parásitos de malaria no excluye una fiebre hemorrágica u otras infecciones graves.

Otras causas relativamente frecuentes de enfermedad febril que producen signos y síntomas similares a los que se presentan en la fase inicial de las FHV incluyen: shigelosis y otras

infecciones entéricas bacterianas, fiebre tifoidea, leptospirosis, tularemia sistémica, hepatitis viral, mononucleosis, sepsis bacteriana, rickettsiosis, influenza, síndrome de shock séptico, meningococemia, borreliosis, psitacosis, tripanosomiasis así como procesos no infecciosos asociados con diátesis hemorrágicas como púrpura trombocitopénica idiopática, síndrome hemolítico urémico, leucemias agudas y enfermedades del colágeno-vasculares.

El diagnóstico puede realizarse mediante técnicas de aislamiento viral, detección de genoma viral y detección de anticuerpos específicos. Todas las muestras de estos pacientes deben ser manejadas, como mínimo, en cabina de seguridad biológica de clase 2, siguiendo las prácticas de bioseguridad BSL-3. El diagnóstico debe realizarse en laboratorios de referencia con nivel de bioseguridad 3-4. El aislamiento del virus solo debe realizarse en un laboratorio BSL-4.

El presente protocolo establece unas normas generales para la vigilancia y control de las enfermedades comprendidas en el término "fiebres hemorrágicas víricas" salvo para la Fiebre Amarilla y el Dengue, para las que existen protocolos específicos. Se hace especial énfasis en aquellas FH graves producidas por virus con capacidad de transmisión secundaria de persona a persona: virus de la Fiebre de Lassa y arnavirus del nuevo mundo, virus Ébola y Marburg (filovirus) y virus de la fiebre hemorrágica de Crimea Congo (bunyavirus).

### Agente

Las FHV están causadas por virus pertenecientes a las siguientes familias:

- *Filoviridae* (Ébola y Marburg)
- *Arenaviridae*: arnavirus del Viejo Mundo (Fiebre de Lassa, Lujo); arnavirus del Nuevo Mundo (Junín (FH de Argentina), Machupo (FH Boliviana) y Chapare (FH Boliviana), Sabia (FH de Brasil), Guanarito (FH Venezolana)
- *Bunyaviridae*: bunyavirus (Fiebre del Valle del Rift, FH de Crimea-Congo, hantavirus)
- Flavivirus (Fiebre del dengue, Fiebre amarilla, FH de Omsk, y el complejo Fiebre del Bosque de Kyanasur- FH de Alkhurma)

Recientemente se han descrito otros virus asociados a manifestaciones hemorrágicas y también transmisibles entre personas: el *Rhabdovirus* Bas-Congo en África y el *Bunyavirus* Huaiyangshan en China. Todos ellos son virus de pequeño tamaño con genoma ARN y envoltura lipídica, característica que los hace relativamente susceptibles a los detergentes, así como a los entornos de pH bajo. Por el contrario, son muy estables a pH neutro, especialmente en presencia de proteínas.

### Reservorio

Estos virus tienen un ciclo vital zoonótico, independiente de los seres humanos. En el ciclo natural de muchos de estos virus, intervienen también distintas especies de mosquitos o garrapatas, que actúan como vectores y reservorios.

Los principales reservorios de la mayoría son roedores y numerosas especies de animales vertebrados silvestres y domésticos, actúan como huéspedes naturales que amplifican la diseminación.

Tanto los reservorios como los vectores varían en función del virus. En la tabla siguiente se muestran los virus causales de FHV y sus reservorios y vectores. Se señalan en sombreado aquellos virus con capacidad de transmitirse persona-persona

CIE-10	CIE-9		Vector	Reservorio/Hospedador
<b>A96</b>	<b>078.7</b>	<b>ARENAVIRUS</b>		
A96.2	078.8	FH de Lassa	-	Roedores silvestres
		FH LuJo	-	Desconocido
A96.0		FH Argentina (Junin)	-	Roedores silvestres de las pampas
A96.1		FH Boliviana (Machupo)	-	Roedores silvestres de las pampas
		FH Brasileña (Sabia)	-	Identificado en roedores
		FH Venezolana (Guaranito)	-	Ratas de la caña de azúcar
		FH de Chapare	-	Roedores silvestres
		<b>BUNYAVIRUS</b>		
A98.0	065.0	FH de Crimea-Congo	Garrapata: género <i>Hyalomma</i> también puede actuar como hospedador y/o reservorio.	Rumiantes silvestres y domésticos.
A98.5	078.6	hantavirus del Viejo Mundo	-	Roedores de campo Cada especie vírica se relaciona con una especie de roedor
A92.4	066.3	F del Valle del Rift	Mosquitos	Roedores, animales domésticos, rumiantes salvajes, Los murciélagos pueden contribuir a la persistencia de virus en periodos inter-epizoóticos Principales huéspedes amplificadores: rumiantes domésticos
		<b>FILOVIRUS</b>		
A98.4	065.8	Ebola	-	Identificado en murciélagos, primates
A98.3	078.8	Marburg	-	Identificado en murciélagos, primates
		<b>FLAVIVIRUS</b>		
A98.2	065.2	F del Bosque Kyasanur	Garrapata ( <i>Haemaphysalis spinigera</i> )	Principal huésped: roedores pequeños Otros huéspedes: musarañas, murciélagos y monos. Otros animales pueden infectarse sin papel en la transmisión de la enfermedad como: ovejas, cabras,... El virus de la FH de Alkhurma es probablemente una variante de este virus
A98.1	065.1	FH Omsk	Garrapata	Roedores
A90 A91	061	F. del dengue grave	(ver protocolo específico)	
A959	060	F amarilla	(ver protocolo específico)	

### Distribución geográfica

Depende de la existencia de reservorios y vectores de cada virus. Algunos reservorios viven en áreas geográficas restringidas; otros se extienden a través de continentes y algunos están

distribuidos en casi todo el mundo, tal como la rata común, que puede ser portadora del virus de Seúl (una especie de hantavirus).

- **África:** virus de la FH de Crimea-Congo, Ébola, Marburg, Lassa, Lujo, Bas-Congo, fiebre amarilla, fiebre del dengue y fiebre del Valle del Rift.
- **Oriente Medio:** virus de la FH de Crimea-Congo, fiebre del Valle del Rift, FH de Omsk, FH de Alkhurma, hantavirus causantes de fiebre hemorrágica con síndrome renal, dengue
- **Asia:** Dengue, FH de Crimea-Congo, hantavirus causantes de Fiebre hemorrágica con síndrome renal, Huaiyangshan.
- **América Central y del Sur:** Arenavirus del Nuevo Mundo (Junín, Machupo, Guaraito, Sabia, Chaparé), dengue, fiebre amarilla.
- **Europa:** virus de la FH de Crimea-Congo y hantavirus causantes de FH con síndrome renal, destacando la presencia en el norte del virus Puumala en Europa Occidental y del virus Saarema en Europa Oriental.

### Modo de transmisión

Estos virus no se transmiten fácilmente de los animales infectados a las personas. Sin embargo, una vez infectado el ser humano, muchos de estos virus se transmiten de persona a persona si no se establecen las medidas de contención adecuadas.

**Transmisión zoonótica:** Modo de transmisión habitual en las zonas endémicas.

- **Picadura de un vector** portador;
- **Contacto directo** con ganadería o animales silvestres infectados, sus fluidos corporales, excrementos, cadáveres u objetos contaminados;
- **Consumo** de agua o alimentos contaminados, de leche cruda o carne de animales infectados;
- **Inhalación de aerosoles** generados a partir de orina o heces de roedores u otros animales infectados.

### Transmisión de persona a persona

Los principales virus productores de FH transmisibles de persona a persona son los arenavirus, filovirus y el virus de la FH de Crimea-Congo (bunyavirus).

La transmisión interhumana se produce por contacto físico directo con un caso sintomático o fallecido, con sus fluidos, secreciones o excreciones corporales (sangre, orina, heces, saliva, semen, exudado genital, vómitos y probablemente sudor), o con ropa u objetos contaminados con sangre o fluidos corporales del caso.

Los virus pueden penetrar a través de mucosas, erosiones cutáneas, pinchazos con agujas contaminadas, relación sexual, etc. Las infecciones adquiridas por vía percutánea están asociadas con un periodo de incubación más corto y mortalidad más elevada.

El mayor riesgo de infección se ha observado entre personal de laboratorio y hospitalario por inoculación accidental o contaminación de la piel o mucosas no intactas con sangre o fluidos corporales infectados.

La transmisión aérea persona a persona no se ha demostrado hasta el momento, pero no puede descartarse. Este modo de transmisión se ha verificado en primates y en estudios experimentales. A efectos de aplicar las medidas de prevención, se considera posible en las siguientes exposiciones:

- **Exposición a un caso sintomático a corta distancia** (alrededor de un metro), a partir de la emisión de gotitas infecciosas (tos, fluidos corporales)
- **Exposición a aerosoles** conteniendo partículas infecciosas (procedimientos de laboratorio, autopsias, limpieza habitaciones, aireación de sábanas y/o ropas contaminadas, etc.)

Los virus productores de FH incluyendo el virus de la fiebre del Valle del Rift y los flavivirus (salvo el dengue y el de la fiebre amarilla) son muy infecciosos en el laboratorio, especialmente durante procedimientos que generan aerosoles, como la centrifugación.

La **dosis infectiva** de los virus asociados a FH parece ser **baja** (alrededor de 1-10 microorganismos).

### **Periodo de incubación**

Variable según el virus y modo de transmisión. Considerados en conjunto, oscila entre **2 a 21 días**. (Ver detalles en tabla del Anexo II)

### **Periodo de transmisibilidad**

El periodo de transmisibilidad de los VFH transmisibles de persona a persona comienza al inicio de síntomas, coincidiendo con la viremia, aumentando el riesgo de transmisión a medida que progresa la enfermedad.

No hay evidencias de transmisión de la enfermedad durante el periodo de incubación, en ausencia de fiebre u otros síntomas. Tampoco se ha documentado transmisión secundaria a contactos ocasionales (en transportes públicos o a otros contactos ocasionales no próximos), a partir de pacientes febriles sin otros síntomas.

Los filovirus y arenavirus se han detectado en sangre, fluidos corporales, liquido seminal, exudado genital y orina meses después de la recuperación clínica y se ha descrito su transmisión tardía (Marburg hasta 92 días, Ébola hasta 101 días), por lo que los pacientes convalecientes de una FH por filovirus o arenavirus deben evitar relaciones sexuales durante 3 meses tras la recuperación clínica.

Estos virus pueden permanecer viables en cadáveres infectados durante un tiempo variable tras la defunción, permitiendo la transmisión post-mortem.

Las superficies contaminadas, objetos, ropa de cama, ropa del enfermo, pueden permanecer infectivos durante varios días.

## Susceptibilidad

La susceptibilidad es universal, la respuesta inmune se observa tras la recuperación. La inmunidad a largo plazo, aunque probable, no está suficientemente documentada.

## VIGILANCIA DE LA ENFERMEDAD

### Objetivo

1. Detectar precozmente la presencia de un posible caso de FHV para adoptar de manera inmediata las medidas de control adecuadas para evitar la aparición de casos secundarios.

### Definición de caso

#### Criterio clínico

Paciente que presenta **las 2 siguientes** condiciones:

- Fiebre elevada (>38,3°C) (de menos de 3 semanas de duración) y
- Al menos 2 manifestaciones hemorrágicas (rash purpúrico o hemorrágico, petequias, epistaxis, hemoptisis, hematemesis, melenas o cualquier otra evidencia de sangrado, externo o interno), una vez descartada cualquier causa predisponente a diátesis hemorrágica

#### Criterio de laboratorio

Al menos uno de los siguientes:

- Aislamiento y caracterización de un virus de FH en muestra clínica.
- Detección de secuencias de ácido nucleico viral en muestra clínica y genotipado. Detección de anticuerpos específicos, IgM o seroconversión IgG.
- Detección de antígenos virales por ELISA (muestras: sangre o tejidos) o por inmunohistoquímica (en tejidos)

Técnicas diagnósticas de elección:

- Enfermedad con pocos días de evolución (< de 7 días desde el inicio de síntomas): Detección de genoma, aislamiento viral, IgM
- Curso avanzado de la enfermedad o recuperados: IgG (ELISA)
- Cadáveres: Immunohistopatología, detección de genoma, detección de antígenos, aislamiento viral.

Los casos sospechosos se enviarán al Laboratorio de Referencia del Centro Nacional de Microbiología (CNM-ISCIH) para su estudio.

#### Criterio epidemiológico

Al menos uno de las siguientes antecedentes de posibles exposiciones durante los 21 días previos al inicio de síntomas:

- Accidente de laboratorio
- Estancia en un área donde han ocurrido casos de FHV (probables o confirmados)
- Contacto con un caso (probable o confirmado) o con sus fluidos corporales/muestras biológicas
- Exposición a semen de un caso probable/confirmado que inició síntomas durante las 10 semanas previas a la exposición
- Exposición a animales procedentes de áreas endémicas para FHV (roedores, murciélagos, primates u otros animales) o con sus excretas, sangre, tejidos o fluidos corporales

### **Definición de caso de sospecha de liberación intencionada de VFH**

Más de un caso confirmado y no importado en Europa.

En el caso de sospecha de liberación intencional, los casos iniciales no tendrán los antecedentes epidemiológicos señalados, sin embargo se pueden presentar múltiples casos en breve espacio de tiempo.

### **Clasificación de los casos**

Caso sospechoso: Paciente que cumple el criterio clínico.

Caso probable: Paciente que cumple los criterios clínicos y epidemiológicos.

Caso confirmado: Cumple los criterios clínicos y de laboratorio.

### **MODO DE VIGILANCIA**

Cuando se detecte un caso probable de FHV, el servicio de Vigilancia de la Comunidad Autónoma lo comunicará de forma urgente al Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias del Ministerio de Sanidad y Servicios Sociales e Igualdad y al Centro Nacional de Epidemiología. El CCAES valorará junto con las CCAA afectadas las medidas a tomar y, si fuera necesario, su notificación al Sistema de Alerta y Respuesta Rápida de Unión Europea y a la OMS de acuerdo con el Reglamento Sanitario Internacional (2005).

La notificación de los casos se hará de forma individualizada y se enviará la información de la encuesta epidemiológica de declaración del caso que se anexa. La encuesta se remitirá al Centro Nacional de Epidemiología de manera inmediata después de su cumplimentación. La información del caso podrá actualizarse después de la declaración inicial y se hará una consolidación anual de la información.

En caso de sospecha de liberación intencionada se notificará también de forma urgente al CCAES y se activará el procedimiento de actuación correspondiente.

### **MEDIDAS DE SALUD PÚBLICA**

#### **Medidas preventivas**



En la actualidad no existen vacunas disponibles frente a los virus causales de las FFHH (salvo para la F Amarilla y la FH Argentina) ni medicamentos eficaces para el tratamiento o profilaxis, a excepción de la ribavirina que no es activa frente a todas las familias de virus, por lo que todos los esfuerzos de prevención deben centrarse en evitar al máximo la exposición en áreas endémicas y en el caso de una infección en humanos, prevenir la transmisión secundaria de persona a persona. Para esto, debe evitarse el contacto con personas infectadas y sus fluidos corporales.

Las precauciones adecuadas para el manejo de los pacientes probables/confirmados de FHV incluyen precauciones de contacto y de transmisión aérea, dado que aunque no demostrado, la transmisión aérea de persona a persona teóricamente puede ocurrir, por lo que estas precauciones deben ser establecidas para todos los pacientes en los que se sospecha que padecen un cuadro de FHV.

### **Medidas ante un caso probable o confirmado**

1. Comunicación urgente a todas las personas/servicios que vayan a estar implicadas en el manejo del paciente o de sus muestras.
2. Implantación inmediata de las medidas de control de infección:

#### **2.1. Aislamiento estricto del paciente**

- Los casos probables/confirmados que presenten síntomas respiratorios deben usar mascarilla.
- Traslado del paciente a una Unidad de Enfermedades Infecciosas de alta seguridad con instalaciones apropiadas, previamente designada.
- El transporte del paciente se realizará en una ambulancia especialmente preparada, con la cabina del conductor físicamente separada del área de transporte del paciente.
- El personal que intervenga en el transporte deberá ser informado previamente y deberá utilizar equipo de protección personal adecuado. Una vez finalizado el transporte se procederá a la desinfección correspondiente (ver apartado siguiente 2.2 y apartado de Medidas de Control Ambiental).
- Ingreso en habitación individual con presión negativa con restricción de acceso a visitas y a personal no esencial.
- En el caso de que ingresaran varios pacientes con sospecha de FHV, se deberán aislar por cohortes en un área del hospital dedicada.
- Utilización de instrumental médico de uso exclusivo o si es reutilizable aplicar las técnicas de esterilización adecuadas.
- Los equipos, instrumental, vajilla etc., utilizados por el paciente se desinfectarán adecuadamente inmediatamente después de su uso o se desecharán.
- Evitar cualquier procedimiento que pueda producir aerosoles. La ropa de vestir y de cama del enfermo no debe ser manipulada ni aireada para evitar la emisión de aerosoles.

#### **2.2. Medidas de protección de personas en contacto con casos probables o confirmados**

- Adherencia estricta a las prácticas universales de control de infección.

- Asegurar que todas las personas que van a estar en contacto con el paciente, o con sus fluidos o excreciones, utilicen equipo de protección individual (EPI) de barrera y respiratoria: Mascarilla con respirador FFP2, guantes dobles, bata impermeable, cobertura total de piernas y zapatos, máscara facial o gafas.
- Estricta higiene de manos antes y después del contacto con el paciente.
- Cualquier procedimiento que pueda conllevar contacto con sangre u otros fluidos, secreciones o excreciones del paciente, o producción de aerosoles, debe realizarse bajo estrictas condiciones de protección.

### 3. Toma de muestras

#### Tipo de muestras

- **Sangre** tomada en la fase aguda de la enfermedad (a ser posible antes de pasados 7 días desde el inicio de síntomas.)
    - No centrifugar
    - Sangre anticoagulada con citrato: 2 viales de 10 ml
    - Sangre coagulada: 2 viales de 10 ml
  - **Orina**: 2 viales con 10 ml
- En caso de enfermedad que afecte preferentemente a un órgano, consultar con el laboratorio de Referencia.

Las muestras deben mantenerse refrigeradas a 4°C, hasta su envío al laboratorio de referencia del Centro Nacional de Microbiología (ISCIII).

La toma, embalaje y envío de muestras deberán realizarse atendiendo a las normas de bioseguridad establecidas para patógenos de alto riesgo.

### 4. Inicio inmediato del tratamiento con ribavirina.

Todas las FFHHV requieren tratamiento intensivo de soporte, con mantenimiento del equilibrio del balance de fluidos y electrolitos, volumen circulatorio y presión arterial. Están contraindicadas las inyecciones intramusculares, la aspirina, los antiinflamatorios no esteroideos y las terapias anticoagulantes. Es importante minimizar el uso de procedimientos invasivos que pueden provocar el sangrado excesivo del paciente.

Nunca debe omitirse el tratamiento de otras posibles causas de la enfermedad, mientras se espera la confirmación/exclusión del diagnóstico de FHV, tales como malaria, sepsis bacteriana, etc.

#### Tratamiento con antivirales

**La ribavirina** está indicada para el tratamiento de las FFHHV por arenavirus y bunyavirus; no es activa frente a filovirus ni flavivirus, para los que no existe ningún medicamento eficaz.

El tratamiento con ribavirina es más efectivo cuanto más precozmente se administra. Diversos estudios han mostrado reducciones importantes de la mortalidad cuando se administra antes de pasados 7 días del inicio de síntomas (de un 76% a un 9% en la fiebre de Lassa y de un 40% a un 12.5% en la FH Argentina). Se debe iniciar lo antes posible (antes de

los 6 días posteriores al inicio de síntomas), inmediatamente después de la toma de muestras, sin esperar a los resultados de laboratorio.

Pauta de administración de ribavirina oral:

Dosis de carga inicial: 2000 mg seguida de:

- Si el peso es superior a 75 Kg., 1200 mg/día, repartidos en 2 dosis, durante 10 días ó
- Si el peso es inferior a 75Kg, 1000 mg/día, repartidos en 2 dosis (400 mg a.m y 600 mg p.m.), durante 10 días

Sólo se mantendrá el tratamiento con ribavirina si se confirma el diagnóstico de FHV por arenavirus o por el virus de la FH de Crimea-Congo.

- La ribavirina reduce, pero no suprime la viremia ni viruria, por lo que durante la convalecencia hay que tener en cuenta la infecciosidad potencial del paciente durante este periodo.
- No atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que no es muy efectiva para la afectación neurológica.
- Es teratogénica en animales de experimentación y su uso está contraindicado en mujeres embarazadas, sin embargo, dada la gravedad y letalidad de la enfermedad en el embarazo, puede considerarse su utilización.
- Tanto los hombres como las mujeres que han recibido tratamiento o profilaxis con ribavirina deben evitar la concepción durante los seis meses siguientes a la finalización del tratamiento para evitar efectos teratógenos.

**Interferón-alfa** ha demostrado actividad en modelos animales, sobre todo frente a bunyavirus, si bien su actividad se limita a la fase temprana de la infección viral.

5. Búsqueda urgente de las personas que han estado en contacto con el caso, desde su inicio de síntomas y las 24 anteriores.

6. Recomendaciones al alta del paciente:

- A todos los casos se les recomendará evitar relaciones sexuales durante los 3 meses posteriores a la enfermedad clínica.
- A todos los pacientes, hombres o mujeres, tratados con ribavirina se les recomendará evitar la concepción durante los 6 meses tras finalizar el tratamiento para evitar efectos teratógenos.

7. Manejo Post-mortem de los casos

- Si se sospecha una FHV en un fallecido, no se debe realizar autopsia, dada la elevada carga viral de los fluidos corporales.
- El contacto con los cadáveres de personas fallecidas por FHV debe limitarse a personal entrenado. No se deben realizar procedimientos de preparación del cuerpo del difunto; el féretro debe permanecer sellado y el traslado debe realizarse

conforme al reglamento de Policía Sanitaria Mortuoria. Los cadáveres de personas fallecidas por FHV deben ser incinerados sin embalsamar.

### Medidas de control del medio ambiente

- El personal del hospital de limpieza y los manipuladores de ropa deben usar el EPI adecuado al manipular o limpiar el material o superficies potencialmente contaminadas.
- Las superficies, los objetos inanimados contaminados o equipos contaminados deben ser desinfectados con un desinfectante de uso hospitalario o con una dilución de 1:100 de hipoclorito sódico (lejía) de uso doméstico.
- La ropa contaminada debe ser incinerada, o tratada en autoclave, o colocada en doble bolsa con cierre hermético en el lugar de lavado y lavada urgentemente en un ciclo normal de agua caliente con lejía.

### Identificación y vigilancia de contactos

Solo quienes han estado en contacto estrecho con un paciente con FHV sintomático o con sus fluidos corporales son susceptibles de contraer la infección. Durante el periodo de incubación, en ausencia de síntomas, los casos no son infecciosos.

Se define **contacto estrecho (o de alto riesgo)** aquel que ha tenido contacto físico directo con un paciente sintomático o con su sangre, orina o secreciones, o con sus ropas, ropa de cama o fómites contaminados con sangre, orina o fluidos del paciente; ha atendido al paciente o manejado sus muestras (contactos familiares, enfermeros, personal de laboratorio, de enfermería, de ambulancia, médicos y otro personal); ha tenido contacto con cadáver de persona fallecida por FHV o ha tenido contacto con un animal infectado con FHV, su sangre, fluidos corporales o su cadáver.

**Contacto casual o de bajo riesgo:** Coincidencia en un mismo espacio público con un paciente, pero sin contacto físico directo con él ni con sus fluidos corporales.

### Vigilancia de contactos

Actuación para los **contactos estrechos** de un caso confirmado (o de alto riesgo):

- Vigilancia activa supervisada durante los 21 días posteriores a la última fecha de exposición posible a la infección.
- Registrar 2 veces al día la temperatura e investigar la presencia de cualquier síntoma sospechoso, contactando diariamente para detectar precozmente la presencia de signos o síntomas de enfermedad.
- No se requiere restricción de movimientos o trabajo.
- Si se presenta un aumento de T<sup>a</sup> por encima de 38°C en ese periodo de tiempo (21 días) y/o cualquier síntoma, deberán contactar de forma urgente con la persona/institución responsable de su seguimiento. Estos sujetos serán considerados y tratados como casos probables hasta que se disponga de los resultados de laboratorio.

Actuación para los **contactos no estrechos** o de bajo riesgo:

- **No se requiere seguimiento activo de quienes no son contactos estrechos porque el riesgo de infección es mínimo.**
- Vigilancia pasiva durante los 21 días posteriores a la última exposición al caso, indicando que se tomen la temperatura diariamente, durante los 21 días y que ante la presencia de fiebre o cualquier síntoma de enfermedad, contacten con la persona/institución que se les indique como responsable de su seguimiento.

Si no hay certidumbre sobre el tipo de contacto, o la exposición es poco probable pero no se puede descartar, puede ser necesario identificar a estas personas e investigar sobre su exposición. Si la vigilancia diaria parece innecesaria, estas personas deberán ponerse en contacto con la persona/institución que se les indique si presentaran síntomas en los 21 días siguientes al último de la posible exposición a la infección.

Ante una sospecha de FHV con **ocasión de un viaje en avión**, de acuerdo a las guías del ECDC para la valoración del riesgo de enfermedades transmisibles en aeronaves, se procederá a identificar a las siguientes personas que han compartido el vuelo:

- viajeros sentados en un radio de +1/-1 asiento (en todas direcciones)
- tripulación que haya atendido el área donde estaba sentado el caso índice
- personal de limpieza encargado de esta tarea en el área donde estaba sentado el caso índice.

Se les informará de la sospecha, se recogerá información para establecer contacto individual con ellos. Una vez se conozcan los resultados de laboratorio se les informará de éstos, y en caso de ser positivos se establecerá el seguimiento de contactos correspondiente.

### **Profilaxis post-exposición**

Aunque la experiencia es limitada, puede considerarse la profilaxis post-exposición con ribavirina a contactos de alto riesgo de pacientes con FHV por arenavirus o por el virus de la FH de Crimea-Congo.

Régimen profiláctico: 500 mg. de ribavirina por vía oral, cada 6 horas, durante 7 días.

### **Recomendaciones de prevención para viajeros a áreas endémicas**

- Evitar el contacto con animales y el consumo de leche fresca y carne de animales silvestres
- Evitar exposición a mosquitos y garrapatas
- Protegerse de picaduras:
  - Utilizar ropa que cubra al máximo la piel, especialmente al amanecer y puesta de sol, horas de mayor riesgo de picadura de mosquitos.
  - Proteger la piel expuesta con repelentes de insectos (cuidado especial cuando se apliquen a niños).
  - Mosquiteras tratadas con insecticida en camas y ventanas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Heath Protection Agency. Guidelines for Action in the Event of a Deliberate Release Viral Haemorrhagic Fevers: HPA Version 2.5 9. UK May 2011. [http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb\\_C/1204100455202](http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1204100455202)
- World Health Organization. Haemorrhagic fevers, Viral. <http://www.who.int/topics/haemorrhagic-fevers-viral/en/>
- Center for Infectious Diseases Research & Policy. Viral Hemorrhagic Fever (VHF): Current, comprehensive information on pathogenesis, microbiology, epidemiology, diagnosis, treatment, and prophylaxis Last updated March 25, University of Minnesota 2009. <http://www.cidrap.umn.edu/cidrap/content/bt/vhf/biofacts/vhffactsheet.html>
- The Infectious Diseases Society of America (IDSA). Viral Haemorrhagic Fevers. <http://www.idsociety.org/Viral-Hemorrhagic-Fevers/>
- World Health Organization. Interim Infection Control Recommendations for Care of Patients with Suspected or Confirmed Filovirus (Ebola, Marburg) Hemorrhagic Fever. BDP/EPR/WHO, Geneva March 2008. <http://www.who.int/csr/bioriskreduction/filovirus-infection-control/en/index.html>
- Advisory Committee on Dangerous Pathogens. Management and Control of Viral Haemorrhagic Fevers. Great Britain Department of Health. The Stationery Office. London, December 1996.
- World Health Organization. Interim Infection Control Recommendations for Care of Patients with Suspected or Confirmed Filovirus (Ebola, Marburg) Hemorrhagic Fever. BDP/EPR/WHO, Geneva March 2008.
- World Health Organization. Ebola haemorrhagic fever. Fact sheet N°103, provisional revision: September 2007. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/en/index.html>.
- Pierre E. Rollin. Viral Hemorrhagic Fevers. In CDC Health Information for International Travel 2012. The Yellow Book. CDC Atlanta, 2012. <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/viral-hemorrhagic-fevers.htm>
- Luciana Borio; Thomas Inglesby; C. J. Peters; et al. Hemorrhagic Fever Viruses As Biological Weapons: Medical and Public Health Management. *JAMA*. 2002;287(18):2391-2405). <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/287/18/2391>
- CDC. Interim Guidance for Managing Patients with Suspected Viral Hemorrhagic Fever in U.S. Hospitals. CDC, Atlanta, May 2005. [http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/bp\\_vhf\\_interimGuidance.html](http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/bp_vhf_interimGuidance.html).
- World Health Organization. International health regulations (2005). Geneva: WHO; 2005: <http://www.who.int/entity/csr/ihr/en>
- World Health Organization. Joint Intercountry Workshop On Crimean-Congo Haemorrhagic Fever (CCHF) Prevention And Control. : which strategies for the control of future outbreaks?. Istanbul, Turkey, 6-8 November 2006. World Health Organization (MZCP -EMRO -EURO -HQ)
- World Health Organization. Rift Valley fever outbreaks forecasting models .Joint FAO - WHO expert's consultation, Rome, Italy, 29 September-1 October 2008. WHO/HSE/GAR/BDP/2009.2
- Massachusetts Department of Public Health, Bureau of Communicable Disease Control. Viral Hemorrhagic Fevers. Guide to Surveillance, Reporting and Control, June 2006. 905-909.
- Kansas Department of Public Health. Disease Investigation Guidelines. Viral Hemorrhagic Fever. Version July 2010.
- P Bossi, A Tegnell, A Baka, F Van Loock, J Hendriks, A Werner, H Maidhof, G Gouvras. BICHAT guidelines for the clinical management of haemorrhagic fever viruses and bioterrorism-related haemorrhagic fever viruses. *Euro Surveill* 2004; 9 (12). <http://www.eurosurveillance.org/em/v09n12/0912-235.asp>
- Centers for Disease Control and Prevention and World Health Organization. Infection Control for Viral Haemorrhagic Fevers in the African Health Care Setting. December 1998.

- Eileen C. Farnon, Pierre E. Rollin. *Viral Hemorrhagic Fevers. Yellow Book Last updated: Dec 10, 2010. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta 2010.* [http://relief.unboundmedicine.com/relief/ub/view/cdc-yellow-book/204140/all/viral\\_hemorrhagic\\_fever](http://relief.unboundmedicine.com/relief/ub/view/cdc-yellow-book/204140/all/viral_hemorrhagic_fever)
- Public Health Agency of Canada.. Case Definitions for Communicable Diseases under National Surveillance - 2009 CCDR Volume 35s2, November 2009 <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/09vol35/35s2/index-eng.php>
- World Health Organization. Department of Communicable Disease Surveillance and Response. *WHO Recommended Surveillance Standards.* 2nd ed. WHO/CDS/CSR/ISR/99.2. <http://www.who.int/csr/resources/publications/surveillance/whocdscsr992.pdf>
- Briese T, Paweska JT, McMullan LK, Hutchison SK, Street C, et al. 2009 Genetic Detection and Characterization of Lujo Virus, a New Hemorrhagic Fever–Associated Arenavirus from Southern Africa. *PLoS Pathog* 5(5): e1000455. doi:10.1371/journal.ppat.1000455.
- Canadian Contingency Plan for Viral s and Other Related Diseases. Canada Communicable Disease Report 1997, 23 (S1).
- CDC Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever. *Morb. Mortal Wkly Rep* 1998; 37(S3):1-15.
- CDC. Teaching and Prevention Materials "Infection Control for Viral Haemorrhagic Fevers In the African Health Care Setting." *J infect Dis.* 1999. 179(S1): ix-xvi, Feb, <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/vhfmanual.htm>
- NDSC. Management and Control of Viral Haemorrhagic Fevers in Ireland, National Disease Surveillance Centre (NDSC), Dublin, Ireland 2000.
- OMS. Informe de un grupo de expertos de OMS Virosis transmitidas por artrópodos y roedores. Organización Mundial de la Salud. Serie de Informes Técnicos 1985; 719: 7-126.
- OMS. Informe de un Comité de Expertos de la OMS Fiebres hemorrágicas víricas.. Organización Mundial de la Salud. Serie de Informes Técnicos 1985; 721: 5-132.
- World Health Organization Recommended guidelines for epidemic preparedness and response: Ebola Haemorrhagic Fever (EHF). World Health Organization 1997 [http://www.who.int/emc-documents/haem\\_fever/docs/whoemcdis977E.pdf](http://www.who.int/emc-documents/haem_fever/docs/whoemcdis977E.pdf).
- Peters CJ, Jahrling PB, Khan AS. Patients infected with high-hazard viruses: scientific basis for infection control. *Archives of Virology* 1996; suppl 11: 141-168.
- ENIVD. Management and control of viral haemorrhagic fevers and other highly contagious viral pathogens. <http://www.enivd.de>
- Weber DJ, Rutala WA. Risks and prevention of nosocomial transmission of rare zoonotic diseases. *Clin Infect Dis* 2001 Feb 1;32(3):446-56.
- Leroy EM, Kumulungui B, Pourrut X, Rouquet P, Hassanin A, Yaba P, et al. Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. *Nature.* 2005 Dec 1;438(7068):575-6.
- Gonzalez JP, Pourrut X, Leroy E. Ebolavirus and other filoviruses. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2007;315:363.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Risk assessment guidelines for diseases transmitted on aircraft. 2nd ed. Stockholm: ECDC; 2010.

## Anexo II. CARACTERÍSTICAS DE LAS FIEBRES HEMORRÁGICAS VÍRICAS

### En sombreado aquellas que se transmiten persona-persona

Enfermedad	Distribución geográfica	Modo de Transmisión	P. I (días)	Características clínicas	Letalidad
<b>Fiebre de Ébola</b>	<b>Regiones Tropicales de África.</b> Países con casos humanos confirmados de FH <b>Ebola</b> : Congo, Costa de Marfil, República Democrática de Congo, Gabón, Sudán y Uganda.	<b>Persona-persona</b> a través de contacto directo con pacientes sintomáticos, sus fluidos corporales, con cadáveres o por inadecuado control de la infección  <b>Carne de animales silvestres,</b>	2-21	<b>Inicio súbito de síntomas:</b> fiebre alta, escalofríos, astenia, cefalea, dolor muscular, anorexia, conjuntivitis, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, faringitis, dolor de garganta, y de pecho; exantema eritematoso macular difuso  <b>Agravamiento a los pocos días:</b> postración y manifestaciones hemorrágicas diversas. Son frecuentes la ictericia y pancreatitis. Coagulación intravascular diseminada, fallo multiorgánico y shock.	25-90%
<b>Fiebre de Marburg</b>	<b>Regiones Tropicales de África.</b> Países con casos humanos confirmados de <b>FH Marburg</b> : Uganda, Kenia, República Democrática del Congo, Angola, y posiblemente Zimbabwe. En 2008 un caso en Holanda procedente de Uganda	probablemente por el sacrificio o consumo de animales infectados.	3-10	<b>Igual que F. de Ébola</b> <b>En F. Marburg: puede producirse también enantema en paladar blando, hiperestesias y alteraciones de la conciencia</b>	23-70%
<b>Fiebre de Lassa</b> (Arenavirus del Viejo Mundo)	<b>África Oeste rural,</b> con áreas hiperendémicas en Sierra Leona, Guinea, Liberia, y Nigeria. En 2009 2 casos en Reino Unido, uno procedente de Nigeria y otro procedente de Mali	<b>Persona-persona</b> a través de contacto directo con pacientes sintomáticos, fluidos corporales, con cadáveres o por control inadecuado de la infección  <b>Transmisión por roedores:</b> vía inhalación o contacto con materiales contaminados con excretas de roedores.	10-14	Más frecuente infección asintomática o enfermedad leve. <b>Inicio insidioso</b> con fiebre, escalofríos, malestar general, debilidad, cefalea, mialgia, dolor retro orbital, articular y lumbar; tos, inyección conjuntival. Dolor de garganta (síntoma temprano común.) faringoamigdalitis con exudado blanco amarillento y pequeñas úlceras superficiales. <b>Formas graves:</b> postración, dolor abdominal, edema facial y de cuello. - Manifestaciones pulmonares con distress respiratorio; - Hepatitis. - Hemorragias (conjuntival, vaginal, mucosas, hematemesis, melenas, hematuria); Encefalitis, - Aumento generalizado de la permeabilidad vascular, shock. <b>Secuelas;</b> sordera neurosensorial	15-20 %



<p><b>FH por arenavirus del Nuevo Mundo</b></p>	<p>Virus Junin: área agricultora limitada de la pampa argentina Virus: Machupo: sabanas remotas de la provincial de Beni de Bolivia y virus Chapare en la provincia de Cochabamba. Virus Guanarito y Sabia en Venezuela y Brasil respectivamente</p>	<p>Mecanismo similar a F. de Lassa</p>	<p>7-14</p>	<p><b>Igual que F de Lassa</b> <b>Más frecuentes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Manifestaciones hemorrágicas: característica en márgenes gingivales, enanema vesicular en paladar, inyección conjuntival</li> <li>- Signos neurológicos (delirio, confusión, encefalopatía, convulsiones y coma.)</li> <li>- Hipotensión ortostática.</li> <li>- Linfadenopatías generalizadas;</li> <li>- Enrojecimiento facial:</li> </ul>	<p>15-30 %</p>
<p><b>FH de Crimea-Congo</b></p>	<p>Garrapatas del género <i>Hyalomma</i> se han encontrado en Africa y Eurasia, incluyendo Sudáfrica, Balcanes, Medio Oriente, Rusia y Oeste de China. Es altamente endémica en Afganistán, Irán, Pakistán, y Turquía</p>	<p><b>Persona-persona</b> a través de contacto directo con pacientes sintomáticos, sus fluidos corporales, con cadáveres o por inadecuado control de la infección</p> <p><b>Por garrapatas de ganado infectadas.</b> Vía sacrificio de ganado contaminado o por consumo de leche cruda o carne de animales infectados.</p>	<p>1-3</p>	<p><b>Inicio súbito de síntomas:</b> fiebre, mialgias, vértigos, dolor de cuello, espalda, cabeza, ojos; fotofobia, náusea, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Cambios bruscos de humor, confusión, agresividad. Manifestaciones hemorrágicas. <b>A los 2-4 días:</b> la depresión y lasitud pueden reemplazar a la agitación; hepatomegalia, taquicardia, linfadenopatías, Hepatitis. <b>Después del 5º día:</b> Fallo multiorgánico, hepatorrenal y pulmonar.</p>	<p>30%</p>
<p>Fiebre del Valle del Rift.</p>	<p>Endémica en: Gambia, Senegal, Mauritania, Namibia, Sudáfrica, Mozambique, Zimbabwe, Zambia, Kenia, Sudan, Egipto, Madagascar, Arabia Saudi y Yemen</p>	<p>Por picadura de mosquito Por contacto directo con sangre, tejidos u otro material biológico animal infectado.</p> <p>Por consumo de carne infectada</p>	<p>3-6</p>	<p>Normalmente enfermedad leve asociada con fiebre bifásica: 2 accesos de fiebre de 4 días de duración, con un intervalo entre ellos de dos días sin fiebre; Alteraciones hepáticas. Casos graves: retinitis (10%). hemorragias (&lt;1%), encefalitis (1%),</p>	<p>1%</p>
<p><b>Dengue Grave</b></p>	(ver protocolo específico)				
<p><b>Fiebre Amarilla</b></p>	(ver protocolo específico)				

<b>FH de Omsk</b>	Regiones occidentales de Siberia: Omsk, Novosibirsk, Kurgan y Tyumen	Por picadura de garrapata. Por contacto con ratas almidoneras, su sangre, heces, orina de rata enferma o muerta.  Por consumo de leche ovejas o cabras infectadas	3-8	<b>Inicio súbito de síntomas:</b> tos, conjuntivitis, erupción paladar blando, hiperemia de cara y tronco sin exantema. linfadenopatías generalizadas; Hepatoesplenomegalia; manifestaciones pulmonares, neumonía <b>Segunda fase:</b> Afectación neurológica; manifestaciones hemorrágicas.	0.5-10 %
<b>Fiebre del Bosque de Kyasanur</b>	En India: Estado de Karnataka. Recientemente se ha descubierto virus similar en Arabia Saudi (Alkhurma).	Picadura de garrapata infectada Por contacto con animal infectado (monos) infectados o muertos	3-8	Igual que Fiebre de Omsk pero con fiebre bifásica: 6-11 días fiebre seguida periodo afebril. El 50% de los casos desarrollan meningoencefalitis	3-10%

#### Envío de muestras al Centro Nacional de Microbiología

Se utilizará la aplicación informática **GIPI**. Se seguirán las instrucciones para el envío y tipo de muestras, así como para solicitar su estudio; todo ello de acuerdo con los permisos establecidos para los responsables de las comunidades autónomas. La dirección y teléfonos de contacto son:

Área de Orientación Diagnóstica  
Centro Nacional de Microbiología  
Instituto de Salud Carlos III  
Carretera Majadahonda-Pozuelo, km 2  
28220 Majadahonda-Madrid-ESPAÑA  
Tfo: 91 822 37 01 - 91 822 37 23- 91 822 3694  
CNM-Área de Orientación Diagnóstica <cnm-od@isciii.es>