

**Guías Españolas de Diagnóstico y Manejo de  
Enfermedades Febriles Importadas:**

**Documento de Consenso de la Sociedad Española  
de Medicina Tropical y Salud Internacional  
(SEM-TSI), el Grupo de Patología Importada de la  
Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y  
microbiología clínica (GEPI-SEIMC), la Sociedad  
Española de Medicina de Familia y Comunitaria  
(SEM-FYC), la Sociedad Española de Médicos de  
Atención Primaria (SEM-ERGEN) y la Sociedad  
Española de Medicina de Urgencias y Emergencias  
(SEM-ES)**



**Autores:** Daniel Camprubí-Ferrer<sup>a†</sup>, Marta Díaz Menendez<sup>b†</sup>, Clara Crespillo-Andújar<sup>c†</sup>, Harkaitz Azkune Galparsoro<sup>d†</sup>, Moncef Belhassen-Garcia<sup>e†</sup>, Juan Cuadros González<sup>f†</sup>, Jose M. Rubio<sup>g†</sup>, Jara Llenas García<sup>h†</sup>, Jose A. Oteo<sup>i†</sup>, Sara Gayoso Martín<sup>‡</sup>, Laura Santos Larrégola<sup>k†\*</sup>, Fernando Salvador<sup>l†</sup>, Gerardo Rojo-Marcos<sup>m†</sup>, Leire Balerdi-Sarasola<sup>a†</sup>, Xabier Kortajarena Urkola<sup>d†</sup>, Manuel Jesús Soriano Pérez<sup>n†</sup>, María Ángeles Onieva-García<sup>o†</sup>, Iñaki Alegría Coll<sup>p†</sup>.

**Coordinadores de bloques temáticos:** Marta Díaz Menendez<sup>b†</sup>, Clara Crespillo-Andújar<sup>c†</sup>, Harkaitz Azkune Galparsoro<sup>d†</sup>, Moncef Belhassen-Garcia<sup>e†</sup>, Juan Cuadros González<sup>f†</sup>, Jose M. Rubio<sup>g†</sup>, Jara Llenas García<sup>h†</sup>, Daniel Camprubí-Ferrer<sup>a†</sup>, Jose A. Oteo<sup>i†</sup>.

**Revisores:** Daniel Camprubí Ferrer<sup>a†</sup>, Javier Membrillo de Novales<sup>q†</sup>, Javier Arranz<sup>r†¶</sup>

**Coordinadores:** Daniel Camprubí-Ferrer<sup>a†</sup>, Javier Membrillo de Novales<sup>q†</sup>

**Filiaciones:**

- a. Servicio de Salud Internacional. ISGlobal, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona.
- b. Unidad de Patología Importada y Salud Internacional, CSUR enfermedades tropicales, Hospital La Paz-Carlos III, IdIPaz, CIBERINFEC.
- c. Unidad de Referencia Nacional para el estudio de Enfermedades Tropicales Importadas. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. España. CIBERINFEC. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.
- d. Servicio de Enfermedades Infecciosas, H.U.Donostia. Biogipuzkoa. EHU-UPV. Donostia.
- e. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales de la Universidad de Salamanca (CIETUS), Universidad de Salamanca.
- f. Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Universitario Príncipe de Asturias-UAH.
- g. Malaria & Parasitic Emerging Diseases Laboratory. National Microbiology Center, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid. CIBERINFEC, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

- h. Hospital Vega Baja (Orihuela, Alicante). Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (Fisabio). Universidad Miguel Hernández de Elche (Alicante). CIBERINFEC. Instituto de Salud Carlos III, Madrid.
- i. Departamento de Enfermedades Infecciosas - Centro de Rickettsiosis y Enfermedades Transmitidas por Artrópodos Vectores del Hospital Universitario San Pedro – CIBIR.
- j. Hospital Universitario El Escorial, Madrid.
- k. Centro de Salud Buenos Aires (Madrid), Fundación iO.
- l. International Health Unit Vall d'Hebron-Drassanes, infectious Diseases Department, Vall d'Hebron University Hospital, PROSICS Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.
- m. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid
- n. Unidad de Medicina Tropical, Servicio Medicina Interna, E.P. Hospital de Poniente, El Ejido, Almería.
- o. Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Córdoba
- p. Hospital General de Granollers, Barcelona. Hospital General de Gambo, Oromia, Etiopía
- q. Unidad NRBQ-Infecciosas, Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla", CSVE.
- r. CS Escola Graduada. Palma de Mallorca. IBSALUT. Instituto de Investigación Sanitaria de Baleares (IDISBA)

**Sociedades científicas:**

≠ Sociedad de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI)

† Grupo de Patología Importada de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y microbiología clínica (GEPI- SEIMC)

‡ Grupo Infecciones en Urgencias, Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES)

\* Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)

¶ Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC)

# GLOSARIO

AAP:	<i>American Academy of Pediatrics</i>
AEMPS:	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
ALT:	Alanina aminotransferasa
aOR:	Odds ratio ajustada ( <i>adjusted odds ratio</i> )
ARN:	Ácido desoxirribonucleico
AST:	Aspartato aminotransferasa
BLEE:	$\beta$ -lactamasas de espectro extendido
CAA:	Antígeno aniónico circulante de <i>Schistosoma</i> spp. ( <i>Circulating anodic antigen</i> )
CDC:	Centros para el control y prevención e enfermedades ( <i>Centers for Diseases Control and Prevention</i> )
CHIKV:	virus de chikungunya
CK:	Creatin-quinasa ( <i>creatin kinase</i> )
CMV:	Citomegalovirus
COVID-19:	<i>Coronavirus disease</i>
DEBONEL/TIBOLA:	<i>Dermacentor borne, necrosis, erythema, lymphadenopathy / Tick borne lymphadenopathy</i>
DEET:	Dietiltoluamida
DENV:	virus del dengue
EAIR:	Enfermedad infecciosa de alto riesgo
ECDC:	Centros europeos para el control y prevención e enfermedades ( <i>European CDC</i> )
EDO:	Enfermedad de declaración obligatoria
ELISA:	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EMA:	Agencia Europea del Medicamento ( <i>European Medicines Agency</i> )
ERC:	Enterobacterias resistente a carbapenemas
ESCMID:	Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas ( <i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i> )
FA:	Fiebre amarilla
FDA:	Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos ( <i>Food and Drug Administration</i> )
FFP:	<i>Filtering face piece</i>
FHCC:	Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo
FVH:	Fiebres virales hemorrágicas
GEPI-SEIMC:	Grupo de Patología Importada de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
GGT:	Gamma-glutamyl transferasa
GMR:	Gérmenes multirresistentes
HELLP:	Síndrome de hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetopenia ( <i>Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet count</i> )
HTLV:	Virus linfotrópico de células T Humanas ( <i>human T-lymphotropic virus</i> )
HRP-2:	Proteína rica en histidina 2 ( <i>Histidine rich protein 2</i> )
IC95%:	Intervalo de confianza del 95%
IgG / IgM:	Inmunoglobulina G / inmunoglobulina M.
IGRA:	<i>Interferon-gamma-release Assay</i>
LAMP:	<i>Loop-mediated isothermal amplification</i>
LCR:	Líquido ceforraquídeo

LDH: lactato deshidrogenasa

LR: *Likelihood ratio*

MDR: multirresistente (*multi-drug resistant*)

MERS: *Middle East respiratory syndrome*

MERS-CoV: *Middle East respiratory syndrome coronavirus*

MEWS: *Modified Early Warning Score*

MPox: *Monkeypox* o viruela del mono

NEWS: *National Early Warning Score*

NTD: Enfermedad tropical olvidada (*neglected tropical disease*)

OIM: Organización Internacional para las Migraciones

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: *Odds ratio*

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*)

PCR: Proteína C reactiva

PCT: Procalcitonina

PET: Tomografía por emisión de positrones (*positron emission tomography*)

PfHRP: *Plasmodium falciparum histidine rich protein 2*

RENAVE: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

RMN: Resonancia magnética nuclear

qSOFA: Quick SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*)

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

SARS: Síndrome respiratorio agudo grave (*Severe acute respiratory syndrome*)

SARS-CoV-1/SARS-CoV-2: SARS *coronavirus 1 y 2*

SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (*systemic inflammatory response syndrome*)

SEMERGEN: Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria

SEMES: Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias

SEMFYC: Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria

SEMTSI: Sociedad de Medicina Tropical y Salud Internacional

s-TREM: *Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1*

TAC: Tomografía axial computerizada

TDR: Test de diagnóstico rápido

UAAN: Unidad de aislamiento de alto nivel

UCI: Unidad de cuidados intensivos

UNWTO: Organización Mundial de Turismo (*United Nations World Tourism Organization*)

VEB: Virus de Epstein-Barr

VFA: Virus de la fiebre amarilla

VFR: *Visiting friends and relatives*

VHA, VHB, VHC, VHE: Virus de hepatitis A, B, C y E.

VHS: Virus herpes simple

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

VRS: Virus respiratorio sincitial

VVZ: Virus varicella-zoster

XDR: Extremadamente resistente (*extensively drug-resistant*)

ZIKV: Virus zika

# ÍNDICE

<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	8
<b>METODOLOGÍA</b> .....	10
<b>PREGUNTAS Y RECOMENDACIONES</b> .....	11
<b>BLOQUE 1: EPIDEMIOLOGÍA Y CAUSAS DE FIEBRE IMPORTADA</b> .....	11
1.1. ¿Cuál es la prevalencia de fiebre importada en España y cuáles son las principales causas de fiebre en viajeros? .....	11
1.2. ¿Cuál es el pronóstico de los pacientes con fiebre importada? .....	14
<b>BLOQUE 2: MANEJO INICIAL DEL PACIENTE CON FIEBRE IMPORTADA</b> .....	15
2.1. ¿Qué preguntas deben incluirse en la anamnesis del paciente con fiebre importada? .....	15
2.2. ¿Cuáles son los signos y/o marcadores analíticos de alarma o gravedad en los pacientes con fiebre importada? .....	17
2.3. ¿Cuándo debe sospecharse y qué debemos hacer ante una sospecha de enfermedad infecciosa de alto riesgo (EIAR)? .....	19
2.4. ¿Cuándo debe derivarse un paciente a un servicio de urgencias hospitalarias? .....	22
2.5. ¿Cuáles son los criterios de ingreso de un paciente con fiebre importada? .....	23
<b>BLOQUE 3: CLÍNICA Y SÍNDROMES</b> .....	25
3.1. ¿Qué síntomas y signos son útiles para el diagnóstico de las causas de fiebre importada? .....	25
3.2. ¿Cuáles son las principales causas y qué pruebas complementarias deben realizarse ante un paciente con fiebre importada sin causa evidente de más de 7 días de duración? .....	27
3.3. ¿Cuáles son las principales causas y qué exploraciones complementarias debo solicitar ante un paciente que presenta fiebre importada y fenómenos hemorrágicos? .....	29
3.4. ¿Cuáles son las principales causas y qué exploraciones complementarias se deben solicitar ante un paciente que presenta fiebre importada y exantema? .....	31
3.5. ¿Cuáles son las principales causas y qué exploraciones complementarias debo solicitar ante un paciente que presenta fiebre importada e ictericia? .....	33
3.6. ¿Cuáles son las principales causas y qué exploraciones complementarias se deben solicitar ante un paciente que presenta fiebre importada y hepato-esplenomegalia? .....	35
3.7. ¿Cuáles son las principales causas y qué exploraciones complementarias debo solicitar ante un paciente que presenta fiebre importada y adenopatías? .....	37
3.8. ¿Cuáles son las principales causas y qué exploraciones complementarias debo solicitar ante un paciente que presenta fiebre importada y lesiones ulcerativas? .....	40
3.9. ¿Cuáles son las principales causas y qué exploraciones complementarias debo solicitar ante un paciente que presenta fiebre importada y síntomas/signos neurológicos? .....	42

3.10. ¿Cuáles son las principales causas y qué exploraciones complementarias debo solicitar ante un paciente que presenta fiebre importada y eosinofilia? .....	44
<b>BLOQUE 4: DIAGNÓSTICO Y EXÁMENES COMPLEMENTARIOS .....</b>	<b>46</b>
4.1. ¿Cuáles son las exploraciones complementarias básicas que deben realizarse en la valoración inicial de cualquier caso de fiebre importada? .....	46
4.2. ¿Debe realizarse una PCR de virus respiratorios en un exudado nasofaríngeo de los pacientes con fiebre importada indiferenciada? .....	48
4.3. ¿Cuándo debe realizarse y cuál es la prueba de elección para el diagnóstico de la malaria? ..	50
4.4. ¿Cuándo debe repetirse una prueba diagnóstica de malaria? .....	52
4.5 ¿Cuándo debe sospecharse y qué pruebas deben solicitarse para el diagnóstico de una arbovirosis importada transmitida por mosquitos <i>Aedes</i> spp. (dengue, chikungunya, zika)? .....	53
4.6. ¿Cuándo debe sospecharse y qué pruebas deben solicitarse ante una sospecha de fiebre tifoidea? .....	56
4.7 ¿Cuándo deben sospecharse y qué pruebas deben solicitarse para el diagnóstico de rickettsiosis? .....	58
4.8 ¿Cuándo deben sospecharse y qué pruebas deben solicitarse para el diagnóstico de leptospirosis? .....	60
4.9¿Cuándo deben sospecharse y qué pruebas deben solicitarse para el diagnóstico de fiebre Q? .....	62
4.10. ¿Qué otras pruebas de imagen están indicadas para el diagnóstico de una fiebre importada indiferenciada no-malárica? .....	63
<b>BLOQUE 5: TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON FIEBRE IMPORTADA .....</b>	<b>65</b>
PREGUNTA 5.1. ¿Cuándo debe iniciarse un tratamiento empírico para la malaria?.....	65
PREGUNTA 5.2. ¿En qué casos y qué antibióticos deben incluirse para el tratamiento antibiótico empírico del paciente con fiebre importada? .....	67
Pregunta 5.3. ¿Hay que iniciar tratamiento antimicrobiano en el paciente con fiebre importada persistente (>7 días)? .....	71
Pregunta 5.4. ¿Cuál es la pauta antimicrobiana más recomendable en un paciente crítico o con criterios de gravedad con fiebre importada? .....	74
Pregunta 5.5. ¿Debe realizarse un cribado de microorganismos multi-resistentes al viajero que regresa con fiebre y requiere ingreso hospitalario? .....	76
PREGUNTA 5.6. ¿Cuándo debe contemplarse la cobertura antibiótica para microorganismos multi-resistentes de forma empírica en el manejo de la fiebre importada? .....	80
<b>BLOQUE 6: DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE POBLACIONES ESPECIALES.....</b>	<b>83</b>
PREGUNTA 6.1. ¿Qué particularidades presenta el diagnóstico de fiebre importada en embarazadas y niños? .....	83
PREGUNTA 6.2. ¿Cuál es la mejor estrategia diagnóstica a aplicar en pacientes inmunodeprimidos con fiebre importada? .....	85
PREGUNTA 6.3. ¿Cuál es el tratamiento indicado en embarazadas, niños e inmunodeprimidos? 87	

<b>BLOQUE 7: MEDIDAS DE SALUD PÚBLICA .....</b>	<b>89</b>
PREGUNTA 7.1. ¿Cuándo deben tomarse medidas de aislamiento en pacientes con fiebre importada? .....	89
PREGUNTA 7.2. ¿Qué enfermedades deben declararse a la autoridad de Salud Pública? .....	91
PREGUNTA 7.3. ¿Qué otras recomendaciones de salud pública deberían plantearse en un paciente con fiebre importada no-malárica en el que se decide optar por un manejo ambulatorio? .....	93
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>98</b>
<b>TABLAS Y FIGURAS.....</b>	<b>100</b>
Figura 0-A. Tendencia actual y previsión de la movilidad internacional (1950-2030).....	102
Tabla 0-B. Nivel de evidencia y fuerza de recomendación en base a los criterios de la SEIMC....	102
Tabla 1-A. Prevalencia de las causas de fiebre importada descritas en los principales estudios publicados entre el año 2000 y 2020. ....	103
Tabla 1-B. Principales causas de fiebre importada indiferenciada: agentes etiológicos, distribución geográfica, transmisión, presentación clínica, diagnóstico y tratamiento. ....	105
Tabla 2-A. Elementos claves en la historia clínica al viajero con síndrome febril.....	128
Tabla 2-B. Causas comunes de fiebre asociadas con el área geográfica de los viajes.....	129
Tabla 2-C. Fuentes de información para la consulta de brotes.....	130
Figura 2-D. Periodos de incubación de las principales causas de fiebre importada .....	131
Tabla 2-E. Exposiciones de riesgo durante el viaje asociados a distintas causas de fiebre importada. ....	133
Tabla 2-F. Signos de alarma y/o gravedad en el paciente con fiebre importada.....	134
Tabla 2-G. Signos de alarma de dengue y dengue grave .....	134
Tabla 3-A. Diagnóstico diferencial de las principales etiologías de exantema febril importado. ....	135
Tabla 3-B. Principales causas de fiebre importada e ictericia.....	137
Tabla 3-C. Principales causas de fiebre importada y adenopatías .....	138
Tabla 3-D. Principales causas de fiebre y eosinofilia.....	139
Tabla 4-A. Resumen de la evidencia sobre uso de proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT) en fiebre tropical o importada.....	140
Tabla 7-A. Aislamientos a considerar durante la hospitalización del paciente con fiebre importada colonizado por bacterias multirresistentes.....	141
Tabla 7-B. Enfermedades de declaración obligatoria (EDO) en España en 2023, según carácter urgente, precauciones y duración de las precauciones .....	142
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>146</b>

## JUSTIFICACIÓN

La movilidad de las personas ha sido siempre una herramienta importante para el cambio social. La evolución de las diferentes formas de movilidad ha comportado que el número de personas que realizan largos desplazamientos en nuestro planeta haya aumentado de forma exponencial hasta los 1400 millones de desplazamientos antes de la pandemia por SARS-COV-2 y estimándose que lleguen a los 1800 millones en 2030, según datos de la Organización Mundial de Turismo (UNWTO).<sup>1,2</sup> Desplazamientos de todo tipo, algunos voluntarios, pero también debidos a migraciones o desplazamientos causados por conflictos o desastres naturales. En este sentido, la Organización Internacional para las migraciones (OIM), estima que actualmente existen más de 281 millones de personas migrantes, representando el 3,6% de la población mundial.<sup>3</sup> Curiosamente, más del 50% de los desplazamientos internacionales se producirá hacia/desde zonas tropicales o subtropicales en África, Asia u Oriente Medio<sup>1</sup> y precisamente este flujo es el que se prevé que presente un mayor incremento en los próximos años (**Figura 0-A**).<sup>1,2</sup>

De una forma u otra, las personas que se desplazan, ya sean migrantes, turistas, viajeros o desplazados por trabajos, o *visiting friends and relatives* (VFR), son viajeros que tienen en común el hecho de ser especialmente vulnerables por exponerse a infecciones a las que raramente se habrán expuesto con anterioridad y al mismo tiempo no poder acceder a su sistema de salud habitual por encontrarse en otro país. Por otro lado, los viajeros serán sometidos a riesgos que variarán dependiendo básicamente de las actividades que realicen en sus destinos, y de las condiciones en que realicen esas actividades, es decir de su situación económica y social. Todos estos factores hacen que los viajeros sean vulnerables a sufrir enfermedades con capacidad para ser importadas sin una detección precoz y un tratamiento adecuado.

Entre los diferentes problemas de salud que los viajeros sufren durante su viaje o al regreso de éste, la fiebre supone uno de los síntomas más frecuentes, siendo además la principal causa de consulta en servicios de urgencias y de hospitalización en viajeros y migrantes, y que más inquietud puede llegar a generar en el clínico responsable de la atención sanitaria por su potencial gravedad.<sup>4</sup> El amplio abanico de enfermedades en las que la fiebre es un síntoma cardinal abarca desde enfermedades banales y de distribución cosmopolita hasta enfermedades letales o con elevado riesgo de transmisión como las enfermedades infecciosas de alto riesgo (EIAR).

La presente guía está enfocada al manejo de los pacientes con fiebre importada haciendo especial hincapié en las fiebres no maláricas, aun teniendo en cuenta que la malaria sigue siendo una de las causas de fiebre importada más relevantes y quizás por ello con guías específicas ya publicadas. Sin embargo, la expansión de otras causas de fiebre, como las enfermedades transmitidas por vectores como las arbovirosis transmitidas por mosquitos (zika, dengue, chikungunya) o las enfermedades transmitidas por garrapatas (algunos rickettsiales, fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (FHCC)), asociada a la presencia de vectores competentes en nuestro país, al igual que la aparición de enfermedades emergentes (como Ébola, fiebre de Lassa, viruela del mono (MPox)) remarca la necesidad

de una preparación específica por parte de los profesionales clínicos para realizar una valoración óptima del viajero con fiebre importada.

La emergencia de estas infecciones, a menudo poco conocidas para muchos profesionales sanitarios, por no ser comunes en nuestro medio, así como su potencial gravedad y el hecho de que los pacientes con fiebre importada puedan consultar en centros sanitarios de cualquier nivel asistencial independientemente del nivel de complejidad del centro, son algunas de las razones por las que consideramos la importancia de realizar unas guías de fiebre importada, que al mismo tiempo tengan en consideración algunas de las mayores dificultades y complejidades que comporta el manejo de estos pacientes, como la ausencia de pruebas microbiológicas suficientemente sensibles y específicas y su dificultad de acceso, especialmente en centros no especializados, la ausencia de guías algoritmos diagnósticos o de consenso sobre el uso de antimicrobianos de sociedades científicas internacionales, así como las implicaciones de salud pública de algunas de estas infecciones.

La presente guía de fiebre importada tiene como objetivo ser una herramienta que permita dar una mejor respuesta al reto que supone la atención clínica de un viajero con fiebre importada, aportando la mejor evidencia actual a través de preguntas clínicas que se plantean habitualmente en la atención directa a estos pacientes, no sólo en lo referente al manejo inicial, al diagnóstico y al tratamiento sino también a las consideraciones de salud pública.

Finalmente, la participación de las diferentes sociedades científicas de diversos ámbitos tanto hospitalarios como comunitarios, de asistencia urgente o atención primaria, con profesionales expertos en diagnóstico, clínicos y en salud pública, aporta una visión multidisciplinar e integrada que sin duda esperamos revierta en mejorar la salud de los viajeros que acudan a nuestras consultas y hospitales con fiebre y sirva, al mismo tiempo, de referencia para otros países.

## METODOLOGÍA

Tras la discusión por parte de los autores de las guías se identificaron preguntas clínicas que se consideraron de especial relevancia para el diagnóstico y manejo de pacientes con fiebre importada. De dicha discusión resultaron 39 preguntas clínicas, organizadas en 7 bloques temáticos: (i) epidemiología y causas, (ii) manejo inicial, (iii) clínica y síndromes, (iv) diagnóstico y exámenes complementarios, (v) tratamiento, (vi) poblaciones especiales y (vi) medidas de salud pública.

Cada pregunta comportó una revisión sistemática de la literatura en PubMed por parte de uno de los autores, la selección y revisión crítica de los artículos científicos resultantes y la elaboración de una respuesta explicativa, que se ha concretado en unas recomendaciones clínicas específicas para cada pregunta. Además de los artículos científicos publicados en revistas científicas indexadas, se han incorporado guías y recomendaciones de otras sociedades y, ocasionalmente, información epidemiológica de organizaciones e instituciones internacionales como UNWTO y la Organización Mundial de la Salud (OMS), por estar más actualizada. Los artículos seleccionados tras las respectivas revisiones sistemáticas han sido series de casos, estudios observacionales, ensayos clínicos y revisiones, excluyéndose los reportes de casos. Cada recomendación asocia un nivel de evidencia y nivel de recomendación, de acuerdo con los criterios de la SEIMC (**Tabla 0-B**).<sup>5</sup> Posteriormente, cada pregunta fue revisada y discutida en dos ocasiones: en primer lugar, por los coordinadores de cada bloque temático y, en segundo lugar, por parte de los revisores de las guías. Finalmente, todos los autores revisaron el documento completo. En caso de discrepancias en las recomendaciones, estas se discutieron entre los autores y revisores hasta llegar a un consenso sobre las mismas.

Se identificaron 20 expertos, representando diferentes ámbitos profesiones (atención ambulatoria primaria o especializada, urgencias, hospitalaria y salud pública) y 5 sociedades científicas: Sociedad de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEMTSI), Grupo de Patología Importada de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y microbiología clínica (GEPI- SEIMC), Grupo Infecciones en Urgencias, Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES), Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMergen) y Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC). De los 20 autores, 18 realizaron las funciones definidas previamente como de autores, y de ellos, 9 además hicieron de coordinadores de bloque. Finalmente, 3 revisores realizaron la revisión final del texto (uno de ellos también autor y coordinador de grupo).

Además, el grupo de trabajo ha acordado la elaboración de 15 tablas y una figura, y la inclusión de dos figuras adicionales para complementar y facilitar la comprensión del texto, así como con la finalidad de que puedan ser usadas como herramientas de consulta en el manejo específico de pacientes con fiebre importada.

Finalmente, el documento resultante ha sido revisado y aprobado por los comités científicos de las distintas sociedades científicas representadas. Todos los autores aprobaron el contenido del documento y las recomendaciones finales.

## **PREGUNTAS Y RECOMENDACIONES**

Las presentes guías se han articulado a partir de 39 preguntas y 125 recomendaciones, divididas en 7 bloques temáticos y se han estructurado de la siguiente manera:

- Epidemiología y causas: 2 preguntas y 2 recomendaciones
- Manejo inicial: 5 preguntas y 12 recomendaciones
- Clínica y síndromes: 10 preguntas y 30 recomendaciones
- Diagnóstico y exámenes complementarios: 10 preguntas y 36 recomendaciones
- Tratamiento: 6 preguntas y 24 recomendaciones
- Poblaciones especiales: 3 preguntas y 9 recomendaciones
- Medidas de salud pública: 3 preguntas y 12 recomendaciones

### **BLOQUE 1: EPIDEMIOLOGÍA Y CAUSAS DE FIEBRE IMPORTADA**

**PREGUNTA 1.1. ¿Cuál es la prevalencia de fiebre importada en España y cuáles son las principales causas de fiebre en viajeros?**

**¿Cuál es la prevalencia de fiebre importada en España?**

El turismo internacional está experimentando una recuperación progresiva tras la pandemia de 2020. Esta situación, sumada a distintas circunstancias geopolíticas y climatológicas recientes que producen, entre otras circunstancias, movimientos migratorios forzados e invasión de vectores en nuevas regiones, han precipitado el desplazamiento de enfermedades a regiones del mundo donde antes no existían<sup>6,7</sup>. Se prevé que en un futuro no muy lejano, con las consecuencias esperadas del cambio climático, la emergencia de nuevos agentes patógenos y la reemergencia de microorganismos ya conocidos sea uno de los principales retos de la salud global<sup>8</sup>.

La fiebre es uno de los motivos de consulta más frecuente al regreso de un viaje. Aunque suele deberse a infecciones leves o autolimitadas, su presentación inespecífica hace que sea difícil distinguir inicialmente las infecciones potencialmente mortales<sup>9,10</sup>. Sus posibles causas son múltiples, y establecer un diagnóstico específico es difícil, porque a menudo las pruebas diagnósticas para muchos de estos microorganismos carecen de sensibilidad y especificidad adecuadas y no están disponibles en centros no especializados<sup>11,12</sup>.

Un estudio multicéntrico internacional en el que se incluyeron más de 42.000 viajeros (2007-2011) estimó que la fiebre era el síntoma cardinal por el que hasta un 23% de los

pacientes acuden al médico tras regresar de un viaje internacional<sup>13</sup>. En España, un estudio retrospectivo estimó una prevalencia en torno al 35%<sup>7</sup>. Sin embargo, ambos estudios están basados en centros especializados en la atención de viajeros y migrantes, por lo que no reflejan la prevalencia de fiebre importada en servicios de emergencias o centros de atención primaria ni tampoco la prevalencia real de fiebre en viajeros durante su viaje. Un estudio prospectivo reciente en el que se usó telemedicina para monitorizar el estado de salud de 458 viajeros internacionales a través de una aplicación de Smartphone evidenció que el 12% de los viajeros presentaron fiebre durante el viaje, siendo el tercer síntoma más frecuente después de las alteraciones gastrointestinales y las lesiones cutáneas<sup>14</sup>.

### ¿Cuáles son las principales causas de fiebre en viajeros?

Según un meta-análisis sobre las causas de fiebre importada, se estima que el 33% de las fiebres importadas son causadas por infecciones tropicales, sobre todo malaria (22%), seguida del dengue (5%), fiebre tifoidea (2%) y rickettsiosis (2%). Mientras que otras infecciones tropicales como chikungunya, histoplasmosis, esquistosomiasis aguda o amebiasis representaron <2% de los casos de fiebre<sup>9</sup>. Sin embargo, existe una gran variabilidad entre estudios que depende, entre otros factores, de las regiones visitadas, las exploraciones complementarias realizadas o el nivel asistencial de los centros incluidos en los estudios. La **Tabla 1-A** resume las causas de fiebre importada descritas en los principales estudios publicados en el meta-análisis. Por otro lado, las estrategias de control de malaria y el incremento de casos de dengue en zonas endémicas junto con el incremento de la movilidad internacional y la expansión geográfica de vectores están cambiando la epidemiología de las principales causas tropicales de fiebre importada. Un estudio prospectivo multicéntrico más reciente que incluyó 765 viajeros con fiebre, identificó las arbovirosis (24%) como la causa más frecuente de fiebre sin foco en viajeros, por encima de la malaria (21%), siendo dengue la arbovirosis más frecuente (20%)<sup>6</sup>. Por otro lado, las rickettsiosis representaron el 16% de las causas de fiebre indiferenciada no-malárica en la misma cohorte de pacientes<sup>14</sup>.

En el meta-análisis descrito previamente<sup>4</sup>, las infecciones no tropicales, es decir, aquellas producidas por microorganismos distribuidos mundialmente, representaron el 39% de los casos de fiebre importada, siendo la diarrea aguda (14%) y las infecciones respiratorias (14%) las principales causas. Otras infecciones cosmopolitas relevantes son: hepatitis víricas (1%), mononucleosis infecciosas (1%), leptospirosis (<1%), fiebre Q (<1%) o la primoinfección por VIH (<1%)<sup>9,15</sup>. Por otro lado, el 0.5% de las fiebres en los viajeros fueron de causa no infecciosa. Hasta un 17% de los casos de fiebre en los viajeros quedaron sin diagnóstico incluso en centros especializados, posiblemente porque no se realizaron las pruebas de diagnóstico adecuadas o por su carácter frecuentemente autolimitado<sup>9</sup>.

Es necesario tener presente tanto las causas tropicales como aquellas infecciones de distribución universal como parte de los posibles diagnósticos diferenciales cuando valoramos a un paciente con fiebre importada. La **Tabla 1-B** resume las principales causas de fiebre importada, así como su distribución geográfica, presentación clínica, diagnóstico y tratamiento.

**Recomendación:**

⇒ La fiebre es uno de los principales motivos de consulta en viajeros. En el diagnóstico diferencial de la fiebre importada siempre deben tenerse en cuenta patologías tropicales comunes como la malaria y el dengue, así como infecciones de distribución universal. **(A-I)**

## **PREGUNTA 1.2. ¿Cuál es el pronóstico de los pacientes con fiebre importada?**

La fiebre es la primera causa de consulta en urgencias y de ingreso en el viajero retornado<sup>11</sup>. Aunque en muchos casos se trata de un proceso autolimitado y leve, puede ser un síntoma de una enfermedad grave. Según una revisión sistemática la mortalidad en migrantes y viajeros febriles se sitúa en torno al 0.2%<sup>9</sup>. Sin embargo, el retraso en el diagnóstico y manejo adecuados, y la falta de identificación de enfermedades potencialmente graves (malaria, fiebre tifoidea, meningitis) condicionan mal pronóstico, especialmente en los casos de malaria por *P. falciparum* (la principal causa de mortalidad en viajero retornado)<sup>17</sup>.

Según un estudio multicéntrico con información sobre 3.655 viajeros, el 91% de los pacientes diagnosticados de enfermedades potencialmente graves debutaron con fiebre<sup>13</sup>. Este hecho explica que enfermedades febriles agudas sean la principal causa de consulta en urgencias y hospitalización en viajeros<sup>19,20</sup>. En un estudio retrospectivo de 24.920 viajeros, el 26% de los pacientes con fiebre requirió hospitalización (en comparación con un 3% de viajeros sin fiebre)<sup>20</sup>. Las enfermedades febriles supusieron el 77% de las hospitalizaciones en un estudio retrospectivo con 211 viajeros<sup>21</sup>.

Sin embargo, sólo un 2% de los viajeros y migrantes hospitalizados con fiebre requerirán ingreso en UCI<sup>4</sup>, siendo la malaria la que presenta mayor riesgo de muerte (2.5 veces mayor respecto a otras patologías)<sup>22</sup>. Otras causas de muerte en viajeros son melioidosis, dengue grave, fiebre de los matorrales, fiebre tifoidea (tifoidea), encefalitis, infecciones no tropicales como influenza, neumonía bacteriana y sepsis<sup>12,23</sup>.

Los síndromes febriles sin síntomas focales (diarrea, síntomas respiratorios) tienen peor pronóstico, mayor duración de fiebre (5 días frente a 3), mayor tasa de ingresos hospitalarios (28.9% frente a 11.6%) y de ingreso en UCI (4.9% frente a 0.4%), incluso tras excluir los casos de malaria<sup>11</sup>. Estos casos además son más difíciles de diagnosticar en un comienzo y requieren mayor número de pruebas diagnósticas.

Respecto a los antecedentes del viajero, la zona y tipo de área visitada suponen un importante predictor para la presencia de enfermedades más graves<sup>9</sup>. La pregunta 2.1 y la **Tabla 2-A** recogen la información fundamental para la anamnesis en un viajero con fiebre. La **Tabla 2-B** recoge información sobre la etiología más frecuente de la fiebre en función de la región visitada.

### **Recomendación:**

- ⇒ Dada su potencial gravedad y su presentación inespecífica, ante un paciente con fiebre importada deben valorarse desde el primer momento causas potencialmente graves como la malaria, el dengue, la fiebre tifoidea, las rickettsiosis y las fiebres virales hemorrágicas, así como síndromes infecciosos cosmopolitas como la sepsis y la meningitis. **(A-I)**

## **BLOQUE 2: MANEJO INICIAL DEL PACIENTE CON FIEBRE IMPORTADA**

### **PREGUNTA 2.1. ¿Qué preguntas deben incluirse en la anamnesis del paciente con fiebre importada?**

La anamnesis es fundamental en el diagnóstico de la fiebre importada. Realizar una adecuada evaluación sobre el destino, las exposiciones y la cronología permite enfocar los esfuerzos en los diagnósticos más probables y en muchos casos descartar los que no lo son<sup>12,24-26</sup>. La **Tabla 2-A** recoge los elementos claves para una correcta anamnesis del paciente con fiebre importada. Podemos resumirla en cuatro preguntas fundamentales: *¿Quién?, ¿Dónde?, ¿Cuándo? y ¿Qué?*<sup>25</sup>

#### **1. Antecedentes personales: "¿Quién?"**

Los datos personales y antecedentes del paciente aportan una información fundamental que puede ayudar a graduar el riesgo de adquisición de ciertos patógenos<sup>19,20</sup>. Algunos puntos que no deben olvidarse en la misma son:

- **Antecedentes relevantes:** Actualización del calendario infantil de vacunas, enfermedades e infecciones relevantes pasadas, antecedentes quirúrgicos y medicación actual. Episodios previos de malaria o dengue<sup>27,28</sup>.
- **Detallar el país de nacimiento:** Ofrece información relevante sobre vacunación previa y posibilidad de viajes para visitar familiares y amigos (o VFR, del inglés *visiting friends and relatives*)<sup>29</sup>.
- **Inmunosupresión:** Se recomienda revisar los antecedentes médicos y farmacológicos personales en busca de cualquier situación causante de la misma.

#### **2. Destino: "¿Dónde?"**

Otro dato importante a la hora de entrevistar al paciente es conocer el destino del viaje realizado ya que los riesgos de enfermedad varían según las regiones geográficas visitadas<sup>20</sup>. La información sobre los destinos debe ser lo más detallada posible. Es recomendable completar esta información sobre cualquier viaje a un país, especialmente en zonas tropicales y subtropicales, en los últimos 12 meses.

- Se recomienda recoger la información desde lo más general (país, ciudad), a lo más concreto (entorno rural/urbano, tipo de geografía local, tipo de alojamiento). La **Tabla 2-B** recoge información orientativa sobre las principales causas de fiebre (tanto por frecuencia como por gravedad) en función del área geográfica visitada<sup>25,26</sup>.
- Deben considerarse los **itinerarios o ruta migratoria** entre distintos países y dentro de cada país, y relacionarlos con la posibilidad de brotes activos, por lo que se recomienda revisar recursos online para obtener una información actualizada sobre los brotes (**Tabla 2-C**)<sup>24,25</sup>.

### 3. **Cronología: "¿Cuándo?"**

Este apartado es fundamental para establecer la sospecha de ciertos patógenos a través de los **periodos de incubación (Figura 2-D)**<sup>12,24,30</sup>. Resultan especialmente útiles para descartar patologías con periodos cortos de incubación, así como para valorar el riesgo de EIAR. Se debe establecer con la mayor exactitud posible la fecha y forma de inicio, evolución y fin (si es el caso) de los síntomas.

Por otro lado, se puede tomar el viaje como referencia para preguntar por los acontecimientos que han tenido lugar:

- **Antes:** ¿Ha recibido consejo previaje y vacunas para el viaje? ¿Las ha recibido con la suficiente antelación? ¿Se recomendó profilaxis contra la malaria?
- **Durante:** Revisar fechas del viaje y fechas de exposiciones de riesgo y correlacionar con la clínica. ¿Recibió atención médica y/o tratamientos durante el viaje? ¿Tomó durante el viaje la quimioprofilaxis para la malaria adecuadamente?
- **Después:** ¿Cómo ha estado? ¿Ha recibido atención médica y/o tratamientos desde su llegada? ¿Continuó tomando la quimioprofilaxis para la malaria?

### 4. **Exposiciones de riesgo: "¿Qué?"**

*¿Qué hacía el paciente en el extranjero?* Es recomendable preguntar por todos los detalles posibles de las distintas situaciones en busca de los riesgos específicos que se asocian a la adquisición de posibles enfermedades<sup>12,25,27,28,31</sup>:

- **Motivo de viaje:** viaje de trabajo: ¿qué trabajo y en qué entorno?; viajes de ocio: ¿qué actividades?; VFR ¿Ha viajado para visitar familiares y amigos? Los viajes VFR predisponen más a enfermar por malaria o fiebre tifoidea que otro tipo de viajes<sup>32</sup>.
- **Exposiciones de riesgo:** riesgos alimentarios, contacto con agua dulce, contacto con animales, picaduras de insectos, visita de cuevas, contacto con personas enfermas, relaciones sexuales de riesgo... La **Tabla 2-E** resume algunas patologías asociadas con riesgos específicos<sup>12,26,27,28</sup>.

## Recomendación

⇒ Para poder realizar un adecuado diagnóstico diferencial de las causas de fiebre importada, se debe realizar una anamnesis detallada que incluya las zonas geográficas visitadas, cronología del viaje y de los síntomas (periodo de incubación), las exposiciones de riesgo durante el viaje y las medidas preventivas (especialmente, vacunación y profilaxis antimalárica). **(A-II)**.

## **PREGUNTA 2.2. ¿Cuáles son los signos y/o marcadores analíticos de alarma o gravedad en los pacientes con fiebre importada?**

A la hora de establecer los criterios de alarma en viajeros con síndrome febril es necesaria una evaluación inicial que incluya su estado general, signos vitales y nivel de consciencia, de modo que se identifique precozmente a aquellos pacientes que puedan tener riesgo vital.

El qSOFA es una herramienta clínica útil para identificar aquellos pacientes que presentan un alto riesgo de sepsis<sup>13,33</sup>. Pacientes con dos o más de los criterios de sepsis (alteración del nivel de consciencia, frecuencia respiratoria  $\geq 22$  rpm, presión arterial sistólica  $\leq 100$  mmHg) tienen un riesgo mayor y, por tanto, requieren una evaluación más exhaustiva para tratar de identificar la causa de infección, iniciar precozmente un tratamiento adecuado y valorar la necesidad de cuidados intensivos<sup>13,17,34</sup>. Aunque la escala qSOFA no ha sido validada específicamente en viajeros febriles, sí lo ha sido para causas concretas de fiebre importada (como la malaria o dengue) y está respaldada por otros consensos<sup>12</sup>. No obstante, en la valoración inicial de pacientes con riesgo de sepsis y se recomienda que se complemente su uso con otras escalas como NEWS, SIRS, MEWS.<sup>35</sup>

Existen además otros síntomas y signos que se han asociado a mayor gravedad (**Tabla 2-F**):

- Criterios clínicos: Letargia/obnubilación/postración, meningismo,  $\geq 2$  crisis comiciales en 24 horas, cianosis, disnea, signos de sangrado (púrpura, petequias, sangrado gastrointestinal)<sup>12</sup>, peritonismo, dolor abdominal persistente o incapacitante, vómitos persistentes/intolerancia oral, oliguria o anuria, necrosis acra, ictericia, shock<sup>13,17,27,35</sup>.
- Criterios analíticos: hemoconcentración (aumento de  $>20\%$  del hematocrito basal del paciente), trombocitopenia (plaquetas  $<50 \times 10^9/L$ ), hipoglucemia  $<70$  mg/dL, fracaso renal agudo, AST, ALT o GGT  $>1000$  UI/L o insuficiencia hepática, lactato  $>2.5$  mmol/L<sup>27,36-38</sup>.

En el caso de malaria y dengue (las dos causas más frecuentes de fiebre importada indiferenciada) existen criterios de gravedad específicos y signos de alarma definidos por la OMS<sup>13,37-40</sup>. En ambos casos, dicho criterios están especialmente pensados para población pediátrica y de áreas endémicas para estas enfermedades. Los criterios de gravedad de malaria se pueden consultar en guías específicas. La **Tabla 2-G** resume los signos de alarma y criterios de gravedad de dengue<sup>39</sup>.

Se han identificado biomarcadores de inmunidad y endoteliales, (angiopoyetina-2, sTREM-1) que podrían servir como nuevas herramientas de pronóstico para múltiples infecciones y detección de pacientes con mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave<sup>41,42</sup>.

Por último, cada vez viajan más personas con comorbilidades, edad avanzada y diversos grados de inmunosupresión. Estos viajeros, tanto por su patología de base como por la contraindicación de algunas de las vacunas recomendadas para los viajes internacionales, hacen que sean más susceptibles a ciertas infecciones y cursar con mayor gravedad<sup>43,44</sup>. Por

otro lado, el mal pronóstico de las principales causas de fiebre importada (como la malaria o el dengue) en las mujeres embarazadas y los niños, hace que deba tenerse especial precaución en el diagnóstico y manejo de estas poblaciones<sup>40,41,44</sup>.

### **Recomendaciones:**

- ⇒ En todo viajero con fiebre es necesario una evaluación inicial de la gravedad clínica que incluya al menos valoración del estado general, nivel de conciencia y signos vitales **(A-II)**.
- ⇒ Si la escala de qSOFA es  $\geq 2$  o el paciente presenta signos y/o marcadores analíticos de alarma **(Tabla 2-F)**, será necesaria una evaluación más exhaustiva para identificar la etiología e iniciar de tratamiento de manera precoz, individualizado según la clínica de cada paciente. **(A-II)**.
- ⇒ En caso de tener diagnóstico de malaria o dengue, deberán valorarse los criterios de gravedad y signos de alarma específicos para estas enfermedades **(A-II)**.
- ⇒ Los pacientes de edad avanzada, con comorbilidades o inmunosupresión **(B-III)**, así como las embarazadas y los niños **(B-II)** deberán ser valorados mediante estrategias diagnósticas más agresivas y valorando el inicio precoz de tratamientos empíricos, debido al riesgo de que la enfermedad curse con mayor gravedad.

### **PREGUNTA 2.3. ¿Cuándo debe sospecharse y qué debemos hacer ante una sospecha de enfermedad infecciosa de alto riesgo (EIAR)?**

Se define enfermedad infecciosa de alto riesgo como aquella que es transmisible de persona a persona, supone un riesgo vital, presenta un grave peligro en el entorno sanitario y en la comunidad y que requiere medidas de control específicas<sup>45</sup>. Aunque el riesgo en viajero es muy bajo (<1 diagnóstico por millón de viajeros), dado el riesgo que suponen desde el punto de vista individual y de salud pública, debemos tenerlas muy presentes en viajeros enfermos que regresen de zonas endémicas para EIAR, entre las que deberían incluirse las fiebres hemorrágicas, (en especial la FHCC, que es endémica en España), infecciones respiratorias altamente patogénicas emergentes, agentes bioterroristas (incluyendo viruela), otros ortopoxvirus altamente patogénicos, tuberculosis XDR y algunas cepas de tuberculosis MDR. También pueden incluirse otras infecciones, o infecciones de reciente aparición, en función de su evaluación de riesgos establecida.

Ante un paciente con fiebre importada, la sospecha de EIAR se basará en la presencia de criterios clínicos y epidemiológicos.<sup>12,17</sup>

#### **Criterios clínicos:**

- signos hemorrágicos (incluidas las petequias)
- vómitos o diarrea
- hipotensión o shock
- ausencia de respuesta al tratamiento iniciado según la sospecha clínica inicial
- cuadros respiratorios de vías bajas (para EIAR respiratorias)

**Criterios epidemiológicos:** en los últimos 21 días (14 en el caso de EIAR respiratorias) el paciente haya estado:

- en una zona de brote de EIAR o
- en una zona endémica y haya presentado exposiciones de riesgo como:
  - contacto con animales potencialmente infectados, vivos o muertos (como ratas en zona endémica de Lassa; o primates, murciélagos o antílopes en zona endémica de Ébola o Marburg; o camellos en zona endémica de MERS)
  - picadura de garrapata en una zona endémica de FHCC
  - contacto con una persona con diagnóstico confirmado (o alta sospecha) de EIAR

Los pacientes con sospecha de EIAR, pueden requerir de manejo en una Unidad de Aislamiento de Alto Nivel (UAAN) hasta que dicha EIAR quede descartada<sup>46,47</sup>. Por lo que, ante cualquier sospecha, deberá contactarse con los organismos de Salud Pública pertinentes para informar de dicha sospecha y valorar la necesidad de traslado a una UAAN. Por otro lado, ante una elevada sospecha clínica puede ser adecuado valorar la existencia de una EIAR aún en ausencia de criterio epidemiológico.

Ante todo viajero febril deberían aplicarse las medidas de precaución universales. Así mismo, ante la sospecha de EIAR se deberá proceder al aislamiento de contacto y por gotas. Por ello, el personal encargado de evaluar a estos pacientes debe mantenerse informado de los brotes en curso, conocer las potenciales enfermedades que pudieran requerir

aislamiento y estar familiarizado con las definiciones de caso específicas. Otras medidas recomendables son<sup>48-54</sup>:

- 1.- Informar al paciente de lo que está ocurriendo y de las medidas que se van a establecer.
2. Aislar al paciente en habitación separada con acceso restringido y preferiblemente presión negativa. Limitar las entradas a las necesarias para la asistencia del paciente.
3. Asegurarse de que toda aquella persona que entre en contacto con el paciente use un equipo de protección individual acorde al riesgo. Antes de entrar, instruir a la persona en la puesta y retirada del equipo.
4. Manipular al paciente utilizando la equipación protectora adecuada.
5. Limitar las extracciones de sangre y otras tomas de muestras a las mínimas necesarias. Todas las muestras deben considerarse altamente infecciosas y manejarse con las medidas adecuadas de protección y transportarse en los medios adecuados, con la pertinente etiquetación que los identifique como material altamente infeccioso.
6. Desechar el material utilizado con el paciente en contenedores adecuados.
7. Informar a los organismos competentes.
8. Mantener un registro de toda persona que acceda a la habitación del paciente con sospecha/caso confirmado de EIAR, asegurándose que se asigna exclusivamente a ese paciente y que no se mueve libremente fuera de las áreas de aislamiento.

### **Recomendaciones:**

- ⇒ Debe valorarse la necesidad de manejo en una Unidad de Aislamiento de Alto Nivel (UAAN) ante cualquier paciente febril que cumpla criterios epidemiológicos y clínicos de una EIAR.
- Fiebres virales hemorrágicas (FVH) (como Ébola, Marburg, Lassa, fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (FHCC)):
    - (i) paciente con fiebre, signos de hemorragia, vómitos o diarrea, hipotensión o shock
    - (ii) que en los últimos 21 días: haya estado en una zona de brote de FVH, o haya estado en una zona endémica de FVH y haya tenido una exposición de riesgo (contacto con personas enfermas, animales o picadura de garrapata en el caso de FHCC)
  - EIAR respiratoria:
    - (iii) paciente con síntomas o signos de infección respiratoria de vías bajas
    - (iv) que en los últimos 14 días haya estado en una zona de brote o endémica de EIAR respiratoria, especialmente si ha tenido una exposición de riesgo (contacto con personas enfermas o camellos en el caso de MERS) **(B-II)**.
- ⇒ Ante cualquier sospecha de EIAR debe contactarse con los organismos de Salud Pública pertinentes para informar del caso y valorarse la necesidad de traslado a una UAAN **(B-II)**.

⇒ Deben utilizarse siempre las medidas de precaución universal y conocer/consultar las regiones endémicas/brotos en curso para evaluar el riesgo de EAIR para, en el caso necesario, trasladar al paciente para su manejo en una UAAN (**A-II**).

## **PREGUNTA 2.4. ¿Cuándo debe derivarse un paciente a un servicio de urgencias hospitalarias?**

Aunque muchos de los cuadros febriles en viajeros que se atienden en Atención Primaria o urgencias extrahospitalarias son leves y autolimitados, debemos hacer énfasis en reconocer o descartar enfermedades con alta morbilidad y mortalidad (malaria, fiebre tifoidea, meningitis) y aquellas que representan un peligro para la salud pública como fiebres hemorrágicas, tuberculosis, síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), etc<sup>13</sup>.

Cualquier paciente que presente algún signo de gravedad debe ser trasladado a un servicio de urgencias<sup>17</sup>. Se valorará la derivación hospitalaria de los pacientes que presenten alguno de los siguientes criterios:

- qSOFA  $\geq 2$ : pacientes que cumplan con 2 o más de los criterios (alteración del nivel de conciencia, frecuencia respiratoria  $\geq 22$  rpm y presión arterial sistólica  $\leq 100$  mmHg) tienen mayor riesgo de sepsis<sup>13</sup>.
- Signos y síntomas que pueden sugerir una infección grave: petequias/púrpura o cualquier signo de sangrado, cianosis o *distress* respiratorio, meningismo, alteraciones neurológicas o disminución del nivel de conciencia, peritonismo, oliguria/anuria, shock, necrosis distal<sup>17</sup>, dolor abdominal persistente o incapacitante, tercer espacio (valorado por la clínica y/o pruebas de imagen), vómitos persistentes/intolerancia a la ingesta oral<sup>39</sup>.
- Alguno de los siguientes marcadores analíticos: hiperbilirrubinemia, hemoconcentración, hipoproteinemia, hipoglucemia<sup>27</sup>, fracaso renal agudo, plaquetas  $< 50 \times 10^9/L$ , AST, ALT o GGT  $> 1000$ UI/L o insuficiencia hepática.<sup>11</sup>
- Se debe tener especial cuidado con los pacientes de edad avanzada, comorbilidades o inmunosupresión ya que, puede estar asociado a un mayor riesgo de infección o complicaciones<sup>17</sup>.
- Ante cualquier paciente con fiebre y visita a zona endémica de malaria si no disponemos de medios diagnósticos que puedan garantizar un resultado de forma urgente<sup>38</sup>.
- Cualquier cuadro febril infeccioso que no responda correctamente al tratamiento médico establecido.
- Sospecha de enfermedades que requieran de un diagnóstico precoz por su implicación de salud pública, como el riesgo de transmisión autóctona (dengue, chikungunya, zika) o la alta transmisibilidad.

### **Recomendación**

- ⇒ Se recomienda derivar a un servicio de urgencias hospitalario a los pacientes con fiebre importada que presenten alguno de los siguientes criterios: qSOFA  $\geq 2$ , signos o marcadores analíticos sugestivos de infección grave, pacientes de edad avanzada, comorbilidades o inmunosupresión, dificultad para obtener un diagnóstico rápido de malaria (en pacientes que regresen de una zona endémica de malaria), implicaciones de salud pública. **(A-III)**

## **PREGUNTA 2.5. ¿Cuáles son los criterios de ingreso de un paciente con fiebre importada?**

Aunque la mayor parte de los pacientes con fiebre importada son evaluados de manera ambulatoria, hasta el 32% requerirán ingreso hospitalario<sup>4</sup>. En una revisión sistemática se identificaron los siguientes motivos de ingreso en pacientes con fiebre importada: malaria (11%), dengue (7%) y la fiebre tifoidea (0.8%)<sup>9</sup>. Otras causas de ingreso son las infecciones de tracto respiratorio, hepatitis A o infecciones por rickettsia. En torno al 10% de los viajeros febriles ingresados no se puede identificar una etiología concreta causante de la fiebre<sup>19,55</sup>. La evolución suele ser buena, y sólo el 2% requiere ingreso en unidades de cuidados intensivos, con una tasa de mortalidad baja. Tanto la tasa de hospitalización por enfermedad febril como la mortalidad son mayores entre los viajeros ancianos que entre los más jóvenes<sup>56</sup>.

Se ha demostrado que el reconocimiento y el tratamiento precoces de las infecciones graves mejoran la supervivencia y reducen la morbilidad a largo plazo. Sin embargo, la detección precoz de infecciones graves supone un reto clínico debido a la naturaleza sutil e inespecífica de su presentación en las primeras fases de la enfermedad.

### **Criterios de ingreso hospitalario**

La decisión de ingresar a un paciente febril a la vuelta de un viaje debe basarse en criterios clínicos, analíticos, etiológicos, personales y sociales<sup>27</sup> (ver pregunta 2.2):

- **Criterios clínicos:** Letargia/obnubilación/postración, meningismo, >2 crisis comiciales en 24 horas, focalidad neurológica, signos de sangrado (púrpura, petequias, sangrado gastrointestinal), cianosis, disnea, dolor abdominal persistente o incapacitante o peritonismo, vómitos persistentes/intolerancia a la vía oral, oliguria o anuria, signos de mala perfusión, necrosis acra, shock, ictericia.
- **Criterios analíticos:** hemoconcentración (aumento de > 20% del hematocrito basal del paciente), plaquetas <50x10<sup>9</sup>/L, glucemia <70 mg/dL, fracaso renal agudo, AST, ALT o GGT >1000UI/L o insuficiencia hepática, lactato >2.5 mmol/L.
- **Criterios etiológicos / de salud pública:** como las malarias en pacientes no-inmunes o las EIAR.
- **Antecedentes personales y comorbilidades:** edades extremas, factores de inmunosupresión, otras comorbilidades.
- **Criterios sociales:** en aquellas personas en las que no se pueda garantizar una vigilancia adecuada, no tengan facilidad de acceso a un hospital en caso de empeoramiento, o existen barreras culturales para comprender los signos de alarma deberían ingresar de forma preventiva, aunque la enfermedad curse leve.

Dado que los signos hemorrágicos no siempre están presentes en las enfermedades virales hemorrágicas, también se debería ingresar si hay antecedentes de contacto con fluidos corporales de una persona o animal potencialmente infectado por un virus de alta letalidad (para el adecuado manejo del paciente con sospecha de enfermedad por virus de alto riesgo, consultar las guías específicas)<sup>46</sup>, incluido el accidente biológico. Por último, en

determinados casos, se ingresará por motivos de salud pública, como puede ser en casos leves de algunas EIAR como la FHCC (ver pregunta 2.3).

### **Criterios de ingreso en unidades de cuidados intensivos**

No existen criterios establecidos para determinar la necesidad de ingreso en una UCI, aunque aquellos pacientes febriles con enfermedad grave asociada a disfunción fisiológica y fallo orgánico establecido o inminente deberían ser subsidiarios de vigilancia intensiva. Existen algunas herramientas que nos pueden ayudar a la toma de decisiones, siendo una de las más utilizadas el score de qSOFA, (puntuación en la escala de Glasgow <15, frecuencia respiratoria >22 respiraciones por minuto, y presión arterial sistólica ≤100 mmHg; si se cumplen dos de estos tres puntos indica alta probabilidad de sepsis) (ver pregunta 2.2)<sup>13</sup>. Algunas patologías concretas, como malaria<sup>40,57</sup> o dengue<sup>39,58</sup> tienen sus propios criterios de gravedad, pero la mayoría de fiebres importadas carecen de criterios específicos.

Los cuidados intensivos han demostrado su utilidad en pacientes que requieren o pueden requerir asistencia respiratoria avanzada, pacientes que requieren asistencia de dos o más sistemas orgánicos y pacientes con afectación crónica de uno o más sistemas orgánicos que además requieren asistencia para el fallo agudo reversible de otro órgano. La derivación precoz es especialmente importante, ya que su retraso reduce las posibilidades de una recuperación completa<sup>59</sup>.

### **Recomendaciones:**

- ⇒ La decisión de ingresar a un paciente febril a la vuelta de un viaje debe basarse en criterios: (i) clínicos (presencia de letargia/obnubilación/postración, meningismo, >2 crisis comiciales en 24 horas, focalidad neurológica, signos hemorrágicos, cianosis, disnea, dolor abdominal persistente/incapacitante o peritonismo, vómitos persistentes/intolerancia a la vía oral, oliguria o anuria, signos de mala perfusión, necrosis acra, shock, ictericia); (ii) analíticos (hemoconcentración, plaquetas <50×10<sup>9</sup>/L, glucemia <70 mg/dL, fracaso renal agudo, AST, ALT o GGT >1.000IU/L, insuficiencia hepática, lactato >2.5 mmol/L), (iii) etiológicos (malaria en pacientes no-inmunes o EIAR); (iv) antecedentes personales (edades extremas, factores de inmunosupresión, comorbilidades) y/o (iv) sociales (**A-III**).
- ⇒ Los pacientes que precisen asistencia respiratoria avanzada, asistencia de dos o más órganos o sistemas, pacientes con afectación crónica de uno o más sistemas orgánicos que además requieren asistencia para el fallo agudo reversible de otro órgano, y un qSOFA ≥2 deberían ingresar en unidades de cuidados intensivos. También los pacientes que cumplan criterios de gravedad específicos para determinadas enfermedades infecciosas como malaria, dengue o sepsis (**A-III**).
- ⇒ Se deben reconocer y tratar precozmente las infecciones graves, ya que mejoran la supervivencia y reducen la morbilidad a largo plazo (**A-II**).

## **BLOQUE 3: CLÍNICA Y SÍNDROMES**

### **PREGUNTA 3.1. ¿Qué síntomas y signos son útiles para el diagnóstico de las causas de fiebre importada?**

No existen síntomas, signos o hallazgos de la exploración física patognomónicos de ninguna causa de fiebre importada. Por esta razón es importante combinar una historia clínica completa que incluya una información detallada del viaje<sup>60</sup>, una anamnesis por órganos y aparatos y una exploración física completa incluyendo piel y mucosas<sup>12,27</sup>.

En la orientación diagnóstica se deben buscar signos y síntomas de focos infecciosos frecuentes (muchos producidos por infecciones cosmopolitas)<sup>61,62</sup> como el respiratorio 14% (p.ej. tos y expectoración, disnea), gastrointestinal 15% (diarrea del viajero), cutáneo y de tejidos blandos 4% (celulitis, abscesos, exantemas), urinario y genital 4% (disuria, polaquiuria, úlceras, secreción purulenta), neurológico <1% (meningismo, disminución del nivel de consciencia) o hepatobiliar (ictericia, dolor hipocondrio derecho)<sup>12,27</sup>. Por otro lado, hasta un 35% corresponden a fiebre sin una clara focalidad o fiebre indiferenciada entre las que se incluyen infecciones potencialmente mortales como la malaria, fiebres hemorrágicas o fiebre tifoidea<sup>11,20</sup>.

Algunos signos o síntomas pueden orientar a una determinada etiología como por ejemplo una o más escaras o “manchas negras” sugieren una fiebre botonosa con LR+20 (causado por varias especies de *Rickettsia* spp.)<sup>63</sup>, tifus de los matorrales de Asia (*Orientia tsutsugamushi*) y excepcionalmente tripanosomiasis africana o ántrax<sup>27,64</sup>. La presencia de esplenomegalia aumenta la probabilidad de malaria (LR+ 5-14) y fiebre tifoidea (LR+ 6-10)<sup>9</sup>. Una fiebre periódica regular orienta a una malaria no falciparum como la terciana (fiebre cada 48 horas) por *Plasmodium ovale* y *P. vivax* o cuartana (cada 72 horas) en *P. malariae*<sup>12</sup>. Mientras que la presencia de síntomas respiratorios es un dato clínico con un elevado valor predictivo negativo para malaria y arbovirosis importadas.<sup>65,66</sup>

En la valoración clínica inicial es muy importante considerar si cumple criterios de gravedad o se sospecha una EIAR para tomar medidas de aislamiento y salud pública<sup>20,67</sup>. Para lo primero se pueden usar escalas sencillas como qSOFA que incluye bajo nivel de consciencia, taquipnea e hipotensión, o NEWS2 que añade frecuencia cardíaca, saturación de O<sub>2</sub> y temperatura. Otras señales de gravedad serían presencia de letargia/obnubilación/postración, meningismo, crisis comiciales, focalidad neurológica, signos hemorrágicos, cianosis, disnea, dolor abdominal o peritonismo, vómitos persistentes/intolerancia a la vía oral, oliguria o anuria, signos de mala perfusión, necrosis acra, ictericia<sup>12,32,68</sup>.

### Recomendaciones:

- ⇒ En la valoración inicial del paciente con fiebre importada, se deben realizar una anamnesis y exploración física detalladas, orientadas a descartar enfermedades potencialmente graves y/o EIAR **(AII)**. La búsqueda sistemática de signos y síntomas que orienten al foco de la infección (especialmente gastrointestinales, respiratorios o cutáneos) puede ayudar en el diagnóstico inicial de causas frecuentes de fiebre, a menudo de distribución universal. **(AII)**
- ⇒ Ante un paciente con fiebre importada, la presencia de una escara o “mancha negra” en la exploración física es altamente sugestiva de fiebre manchada o tifus de los matorrales **(B-II)**, mientras que la presencia de esplenomegalia es muy específica de infecciones como la malaria o la fiebre tifoidea **(B-II)**.
- ⇒ Ante un paciente con fiebre importada, una fiebre periódica regular orienta a una malaria por especies no falciparum **(BIII)**. En pacientes sin signos ni síntomas de gravedad, los síntomas respiratorios son poco sugestivos de infecciones como la malaria o las arbovirosis. **(B-II)**

**PREGUNTA 3.2. ¿Cuáles son las principales causas y qué pruebas complementarias deben realizarse ante un paciente con fiebre importada sin causa evidente de más de 7 días de duración?**

El estudio inicial de las fiebres importadas de duración mayor de una semana es similar a las de reciente aparición, aunque puede haber un porcentaje mayor de fiebres indiferenciadas sin clara focalidad infecciosa, lo que puede dificultar el diagnóstico<sup>69</sup>.

La proporción de casos de fiebre importada sin diagnóstico específico tras un estudio inicial tiene una amplia variabilidad (rango: 0.7-45%) según el diseño del estudio. Incluso en centros especializados, no se encontró una causa específica hasta en un 40%<sup>9</sup>. En muchos casos, el paciente mejoró clínicamente y no se realizaron más investigaciones diagnósticas una vez descartadas causas potencialmente graves<sup>23</sup>.

A pesar de que algunos pacientes pueden presentar una buena evolución clínica, existen ciertas etiologías que deben descartarse en pacientes con fiebre de más de 7 días.

La malaria, especialmente por especies no-falciparum, puede escapar a las técnicas diagnósticas habituales al disminuir la sensibilidad de los test rápidos y de la microscopía por parasitemias bajas y malarías submicroscópicas<sup>65,70</sup>.

Otras infecciones comunes que pueden no detectarse inicialmente son las infecciones tratables con doxiciclina como rickettsiosis (fiebres manchadas y fiebres tíficas), leptospirosis, fiebre Q, borreliosis, anaplasmosis, o bartonelosis<sup>15,71</sup>.

Conviene tener en cuenta en el diagnóstico diferencial otras infecciones importadas menos frecuentes como las fúngicas (histoplasmosis, otros hongos endémicos), fiebres hemorrágicas, esquistosomiasis aguda, brucelosis, melioidosis, tripanosomiasis o babesiosis. También infecciones cosmopolitas frecuentes como las endocarditis, síndrome mononucleósico incluido VIH, hantavirus, fiebre tifoidea, tuberculosis, leishmaniasis o *Legionella*<sup>5</sup>.

Con la prolongación de la fiebre y las infecciones ya razonablemente descartadas puede aumentar la proporción de fiebres no infecciosas secundarias a neoplasias sólidas y hematológicas o enfermedades inflamatorias y/o autoinmunes no infecciosas<sup>12</sup>.

**Recomendaciones:**

- ⇒ El diagnóstico diferencial de fiebres de >7 días de duración debe incluir infecciones cosmopolitas, infecciones importadas (habituales e infrecuentes) pero también causas no infecciosas (A-II).
- ⇒ Si no se han realizado inicialmente, ante un paciente con fiebre importada de >7 días de duración, deben considerarse las siguientes exploraciones complementarias: hemocultivos de larga incubación, frotis sanguíneo, PCR de

malaria, ampliación de serologías y/o PCR (VIH, otras mononucleosis, *Rickettsia* spp., *Leptospira* spp., *Coxiella burnetti*, *Brucella*, hongos endémicos, *Leishmania* spp. *Schistosoma* spp.) y PCR y/o cultivos de hongos y micobacterias, panel de autoinmunidad y/o pruebas de imagen (como ecografía abdominal, TAC, ecocardiografía, e incluso PET) **(B-II)**.

**PREGUNTA 3.3. ¿Cuáles son las principales causas y qué exploraciones complementarias debo solicitar ante un paciente que presenta fiebre importada y fenómenos hemorrágicos?**

Entre las principales causas de síndrome febril importado y fenómenos hemorrágicos asociados citamos, el virus del dengue, la leptospirosis, la meningococemia, las infecciones por *Rickettsia* spp. y por su especial relevancia las FVH. El término de FVH describe diferentes virus que condicionan un síndrome patogénico común que está caracterizado por fiebre, aumento en la permeabilidad vascular, fenómenos hemorrágicos y daño multiorgánico que lleva a la muerte (superando el 90% de los casos en algunos brotes epidémicos)<sup>8</sup>. Esta causado, sobre todo, pero no exclusivamente, por virus pertenecientes a diferentes familias (*Filoviridae*, *Arenaviridae*, *Bunyaviridae* y *Flaviviridae*). Las FVH se transmiten al hombre por artrópodos, reservorios vertebrados e incluso mediante transmisión directa (demostrado en los virus de las fiebres hemorrágicas de Crimea-Congo, Ébola, Marburg y Lassa), esto hace que puedan presentarse en brotes epidémicos e infecciones nosocomiales si no se aplican las medidas de control adecuadas<sup>22</sup>. Estas características junto con la falta de tratamiento específico<sup>71</sup>, determinan la necesidad de una evaluación urgente y a tomar las medidas adecuadas ante una sospecha fiebre viral hemorrágica, siendo fundamental realizar un control de la infección y comunicación con las autoridades competentes de Sanidad Pública lo más rápido posible<sup>5,72-74</sup>.

En primer lugar, se deberá realizar el diagnóstico diferencial de causas de síndrome febril importado y lesiones hemorrágicas asociadas. La base para sospechar una FVH será la suma de criterios i) *temporales*, ii) *clínicos* y iii) *epidemiológicos*.

- i) *criterio temporal*: se considerarán cuando el tiempo desde la exposición hasta los primeros síntomas sea inferior a 21 días.
- ii) *criterio clínico*: paciente con fiebre repentina o síntomas compatibles como cefalea, dolor muscular generalizado, conjuntivitis, dolor abdominal, náuseas, vómitos o diarrea, hipotensión o shock, y además de manifestaciones hemorrágicas profusas una vez descartada cualquier causa de sepsis predisponente a diátesis hemorrágica, trombocitopenia (<100.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>) o prolongación del tiempo de protrombina.
- iii) *criterio epidemiológico*: el país de procedencia o mejor aún zona la procedencia es uno de los criterios básicos para la sospecha, aunque no es criterio suficiente para su diagnóstico en viajeros o migrantes. Hay que tener en cuenta las diferentes áreas endémicas de las distintas FVH. Además, habrá que valorar las posibles picaduras, el contacto con material contaminado/fluidos corporales/muestras biológicas de casos confirmados en las 3 semanas previas. Además, de la exposición, en el ámbito profesional o en actividades de caza, a excretas, sangre, tejidos o fluidos corporales de animales infectados.

El diagnóstico diferencial debería incluir otras entidades como malaria, tifus, rickettsiosis, leptospirosis, hepatitis virales (especialmente las fulminantes) y la fiebre amarilla, valorando factores como la clínica, antecedente epidemiológico y hallazgos de las pruebas complementarias. Es importante recalcar la necesidad de una cierta flexibilidad en los criterios de fiebre.

### **Recomendaciones:**

- ⇒ Ante un paciente con síndrome febril importado y fenómenos hemorrágicos debe valorarse la posibilidad de una FVH **(A-II)**.
- ⇒ Ante la sospecha de FVH, no deben realizarse exámenes complementarios que impliquen contacto con sangre o fluidos, si no se realizan bajo las medidas de UAAN y siguiendo los protocolos específicos. **(A-I)**
- ⇒ Ante la sospecha de FVH y ante la imposibilidad de realizar pruebas diagnósticas para otras causas de fiebre, deberá plantearse el inicio de tratamientos empíricos para causas de fiebre más comunes como la malaria, enfermedades bacterianas convencionales y Rickettsiales. **(A-II)**
- ⇒ Tras descartar la sospecha de una FVH, se deberían realizar pruebas para excluir malaria, dengue, leptospirosis. **(A-I)** También deben incluirse en el diagnóstico diferencial la meningococemia, tífus, rickettsiosis, hepatitis virales y fiebre amarilla. **(A-II)**.
- ⇒ Los signos hemorrágicos son signos de gravedad, por lo que se deberá valorar la necesidad de derivación a urgencias o ingreso hospitalario ante cualquier paciente con fiebre importada y signos hemorrágicos **(A-III)**

**PREGUNTA 3.4. ¿Cuáles son las principales causas y qué exploraciones complementarias se deben solicitar ante un paciente que presenta fiebre importada y exantema?**

Cerca de un tercio de las fiebres importadas sin foco presentan exantema<sup>11</sup>. El diagnóstico diferencial de un exantema febril importado es amplio, incluye infecciones virales, bacterianas, fúngicas, parasitarias, infestaciones por artrópodos y picaduras, reacciones alérgicas de hipersensibilidad y a fármacos y enfermedades sistémicas<sup>75</sup> (**Tabla 3-A**). En general, tras un viaje, los exantemas infecciosos más frecuentes suelen ser por arbovirus (chikungunya, dengue, zika, etc), así como la fiebre por rickettsias y la fiebre tifoidea<sup>76,77</sup>. Menos frecuentes son los exantemas producidos por sarampión, rubéola y virus mononucleósicos<sup>78</sup>. Aunque algunos exantemas pueden orientar la causa etiológica no hay ningún dato patognomónico.

La esquistosomiasis aguda o síndrome de Katayama suele aparecer entre 2 y 6 semanas después del contacto con agua contaminada.<sup>60</sup> El exantema (que suele ser urticariforme) se suele presentar junto a otros síntomas (como escalofríos, tos, náuseas, dolor abdominal, malestar general, mialgias, y eosinofilia significativa) acompañando la fiebre elevada y exantema.

La tripanosomiasis africana es muy infrecuente en los viajeros, aunque se ha observado un aumento de los casos en algunas áreas de África oriental<sup>79</sup>. Presenta una erupción tardía caracterizada por un exantema parcheado de predominio troncular. El reconocimiento precoz es importante, ya que la terapia es menos eficaz una vez que se ha producido la invasión al sistema nervioso central. Dentro de las infestaciones por artrópodos en todo el mundo, pero especialmente en las áreas tropicales y subtropicales, la sarna es muy prevalente y puede producir una erupción pruriginosa generalizada, habitualmente sin fiebre asociada. Dentro de las infecciones fúngicas, aunque excepcionales, señalamos que la coccidioidomycosis se puede asociar con una erupción cutánea primaria<sup>80</sup>. La mayoría de los pacientes, presentan lesiones papulares que progresan a lesiones maculopapulares tronculares y, a veces, en palmas, plantas y mucosa bucal.

Otro factor a tener en cuenta durante los viajes es la mayor frecuencia de contactos sexuales con nuevas parejas. Así, varias infecciones de transmisión sexual pueden causar síndromes febriles exantemáticos como la sífilis, la infección aguda por el VIH y la gonorrea. De esta manera en un estudio, el 3% de los viajeros que regresan con fiebre y un exantema tenían una primoinfección por VIH. Desde el brote de 2022, Mpox debe incluirse a nivel mundial en el diagnóstico diferencial de fiebre exantemática tras contacto sexual de riesgo. Se manifiesta con fiebre, exantema, linfadenopatía y otros síntomas<sup>81</sup>. Las lesiones cutáneas pueden estar localizadas o generalizadas (incluidas las manos y los pies) y pueden limitarse a unas pocas o una sola lesión. Las lesiones cutáneas evolucionan de mácula a pápula y se vuelven vesículas y luego pústulas.

Una historia clínica completa y sistematizada es clave para establecer un diagnóstico correcto, determinar una terapia precoz y, si fuera necesario, aislar al paciente. Entre los principales datos a recoger destacan: i) la localización, duración y época del viaje, ii) el tiempo desde el regreso del viaje, iii) exposiciones (agua dulce o de mar, animales, picaduras

de artrópodos, contacto con plantas, tatuajes, actividad sexual, actividades ocupacionales y medicamentos), iv) hora de inicio de las lesiones cutáneas, v) evolución clínica, v) síntomas asociados a las manifestaciones dermatológicas y vi) síntomas sistémicos acompañantes.

### **Recomendaciones:**

- ⇒ Ante una fiebre exantemática importada, deben considerarse de forma prioritaria las arbovirosis y las rickettsiosis (**A-II**).
- ⇒ Una vez descartadas las causas más frecuentes, el diagnóstico diferencial de un exantema febril importado es muy amplio e incluye infecciones virales (sarampión, rubeola, virus mononucleósidos), bacterianas (fiebre tifoidea, meningocemia), fúngicas, parasitarias (esquistosomiasis aguda, tripanosomiasis africana), infestaciones por artrópodos y picaduras, además de causas no infecciosas (reacciones alérgicas y farmacológicas) (**A-III**).
- ⇒ Las infecciones de transmisión sexual son posibles causas de exantemas febriles, por lo que deben incluirse en el diagnóstico diferencial de fiebre exantemática importada. Entre los más frecuentes están la sífilis y la infección aguda por el VIH (**A-III**).

### **PREGUNTA 3.5. ¿Cuáles son las principales causas y qué exploraciones complementarias debo solicitar ante un paciente que presenta fiebre importada e ictericia?**

La ictericia y la hiperbilirrubinemia (definida como aumento de la bilirrubina en sangre >3 mg/dl), son un hallazgo común que puede deberse a diferentes procesos, tanto infecciosos (virus, bacterias, parásitos) como tóxico-farmacológicos, autoinmunes<sup>8</sup>, diferentes enfermedades hepáticas (metabólicas, biliares) y hematológicas (procesos-enfermedades hemolíticas). Cuando la ictericia acompaña a la fiebre importada en general suele ser un signo de gravedad y puede orientar hacia ciertas causas (**Tabla 3-B**).

En lo referente a las causas infecciosas, **una vez descartada la malaria**, tendremos que valorar fundamentalmente la posibilidad de **hepatitis víricas** [sobre todo VHA y VHE (ictericia hasta el 70% en caso de VHA<sup>78</sup> y hasta el 85-95% de los casos sintomáticos de VHE<sup>83</sup>), VHB, VHC y VH delta, así como, diferentes virus herpes (VEB, CMV, VHS, VVZ) y VIH]<sup>84,85</sup>, **fiebre tifoidea** (ictericia en el 22% de los casos)<sup>84</sup>, **leptospirosis** (síndrome de Weil, consistente en fiebre, ictericia y fracaso renal, en el 5-15% de los casos)<sup>85</sup> y **dengue**<sup>82-85</sup> (entre el 3.6 y el 48% de los casos)<sup>86</sup>. Otros procesos a valorar son la fiebre amarilla (la ictericia suele ser tardía y signo de gravedad)<sup>87</sup>, absceso amebiano, fiebre Q (en el 8.8% de los casos)<sup>88</sup>, rickettsiales [tifus de los matorrales (en el 12.5% de los casos)<sup>88</sup>, fiebre y tifus murino]<sup>82,89,90</sup>, tripanosomiasis africana (en el 22.4% de los viajeros infectados por *T.b.rhodesiense*)<sup>91</sup>, la fiebre recurrente transmitida por piojos (hasta en el 70% de los casos)<sup>87</sup>, lúes, bartonelosis sudamericana (también conocida como fiebre de Oroya o enfermedad de Carrión), incluso diferentes helmintos (*Toxocara canis* y *T. cati*, *Fasciola hepatica*, *Clonorchis sinensis* y *Opisthorchis viverrini*. aunque suelen presentar también eosinofilia) y *Leishmania* visceral.<sup>82-85,92</sup> Otras fiebres virales hemorrágicas (Lassa y otros arenavirus, Marburg, Ebola, FHCC, fiebre del Valle del Rift, Hantavirus...) también pueden cursar con ictericia.<sup>85,88</sup> Además tendremos que valorar siempre la posibilidad de que la ictericia febril se deba a una **colangitis**, así como, que se trate de un signo de sepsis con afectación hepática (si viene del Sudeste Asiático o Norte de Australia, considerar la posibilidad de melioidosis).<sup>85</sup> En cuanto a las causas no infecciosas tendremos que valorar la posibilidad de reacciones medicamentosas, enfermedades autoinmunes o enfermedades-procesos que cursan con hemólisis. En este sentido, debe tenerse especial atención a la hemólisis diferida por artemisininas, que puede ocurrir entre los 7-28 días tras es tratamiento con artemisininas, especialmente en viajeros que han padecido una malaria, grave o con parasitemias altas.<sup>93</sup>

El abordaje diagnóstico será el habitual con una buena historia clínica (del viaje, zona, época, exposiciones, alimentos...) y exploración física detallada, con especial interés en la situación vacunal del paciente, ya que muchas de las etiologías aquí mencionadas son en parte prevenibles (VHA, VHB, fiebre tifoidea y fiebre amarilla. La correcta vacunación disminuye considerablemente, aunque no excluye, la posibilidad de infección por estos patógenos). Solicitaremos una analítica general con estudio de función hepática (bilirrubina total, directa e indirecta, transaminasas, fosfatasa alcalina, albúmina y estudio de coagulación), pudiendo añadir haptoglobina y LDH, si hubiera sospecha de hemólisis (debe recordarse la posibilidad de hemólisis diferida por artemisininas). Los estudios microbiológicos de cultivos (sangre y heces), serologías y biología molecular (sangre, heces y orina) dependerán de la

sospecha clínica y datos obtenidos de la historia del viaje, pero deberán de incluir como mínimo, estudio de hepatitis víricas (B, C y sobre todo A y E), así como, fiebre tifoidea, *Leptospira* y dengue. En función de resultados y sospecha, ampliaremos el estudio. Por último, toda ictericia febril, se merece un estudio radiológico (valoración de la vía biliar, descartar LOE hepática o absceso, datos de hepatopatía crónica...), siendo la ecografía generalmente el estudio inicial. En función del caso, hallazgos ecográficos y sospecha se podría completar el estudio con TAC, RMN o colangiRMN.

### **Recomendaciones:**

- ⇒ Las causas más frecuentes de fiebre importada e ictericia, una vez descartada la malaria, son las hepatitis víricas (sobre todo VHA y VHE), leptospirosis y las infecciones de vía biliar **(A-III)**. Otras causas menos frecuentes a considerar son la fiebre tifoidea y el dengue **(A-III)**.
- ⇒ La correcta vacunación disminuye considerablemente, aunque no excluye, la posibilidad de infección por estos patógenos, por lo que es importante conocer la situación vacunal del paciente frente a VHA, VHB, fiebre tifoidea y fiebre amarilla **(A-III)**.
- ⇒ El estudio de la fiebre importada con ictericia debe incluir una analítica general con función hepática y bilirrubina, y debe valorarse la necesidad de pruebas de imagen abdominal **(A-III)**.
- ⇒ En función de los antecedentes epidemiológicos, el estudio microbiológico de la fiebre importada con ictericia deberá incluir una prueba diagnóstica de malaria, hemocultivos (fiebre tifoidea, infecciones de la vía biliar), y valorarse serologías (hepatitis virales, *Leptospira* spp. y dengue) y PCR de dengue y PCR de *Leptospira* (en sangre y orina) **(A-III)**.
- ⇒ Si hubiera sospecha de hemólisis (entidad especialmente a considerar si antecedente reciente, 1-4 semanas, de malaria tratada con artemisininas), se deberá ampliar el estudio analítico inicial con LDH y haptoglobina **(A-III)**

**PREGUNTA 3.6. ¿Cuáles son las principales causas y qué exploraciones complementarias se deben solicitar ante un paciente que presenta fiebre importada y hepato-esplenomegalia?**

La hepato-esplenomegalia se debe a enfermedades hepáticas, problemas obstructivos vasculares locales, enfermedades hematológicas, autoinmunes, enfermedades de depósito, lesiones focales e infecciones varias. Además, parte de las alteraciones del tamaño también pueden deberse a variantes de la normalidad o sobreestimaciones de las pruebas de imagen. Cuando la hepato-esplenomegalia acompaña a la fiebre importada puede orientar hacia ciertas causas.

Son muchas las infecciones (tanto víricas como bacterianas, fúngicas y parasitarias) que en mayor o menor medida pueden cursar con hepato-esplenomegalia<sup>94</sup>. Según una reciente revisión sistemática, la esplenomegalia está presente en aproximadamente el 8% de casos de fiebre en el viajero/migrante<sup>4</sup>. En lo referente a las causas más importantes, **una vez descartada la malaria** (imprescindible si viene de zona endémica. La esplenomegalia tiene un LR+ de 5.1-13.6 para el diagnóstico de malaria<sup>9</sup>), deberemos valorar fundamentalmente la posibilidad **del síndrome mononucleósico** (VEB, CMV, toxoplasma y VIH), **fiebre tifoidea** (esplenomegalia 75-100% y hepatomegalia 25-30%<sup>95</sup>), **brucelosis** (hepatomegalia 6-46% y esplenomegalia 7-42%<sup>96</sup>) y **leishmaniasis visceral** (esplenomegalia 99-100%)<sup>96,97</sup>. Otros procesos a valorar serían las **hepatitis víricas** (hepatomegalia en el 78% de los casos sintomáticos de VHA<sup>98</sup>, hepato-esplenomegalia en el 5% de las VHE aguda,<sup>99</sup> formas crónicas de VHB y VHC), **dengue** (2-4% con hepato o esplenomegalia), tuberculosis diseminada y otras micobacterias, fiebre Q aguda (hepatomegalia 23-50% y esplenomegalia 14-30%), esquistosomiasis, leptospirosis, amebiasis extra-intestinal (hepatomegalia por absceso hepático con dolor en hipocondrio derecho), tripanosomiasis africana, histoplasmosis diseminada, infecciones por *Rickettsia*, *Babesia* (sobre todo viajeros del noreste y medio oeste de EEUU con picadura de garrapata), bartonelosis (tanto en las infecciones por *Bartonella quintana* y *henselae*, como en la bartonelosis sudamericana o enfermedad de Carrión) o la fiebre recurrente transmitida por piojos (migrantes del cuerno de África / Eritrea).<sup>9,94,95,100-102</sup>

El abordaje diagnóstico será el habitual con una buena historia clínica (del viaje, zona, época, exposiciones, alimentos...) y exploración física detallada. Solicitaremos una analítica general con estudio de función hepática y hemograma. Los estudios microbiológicos de cultivos (sangre, heces y médula), serologías y biología molecular (sangre, heces, orina y médula ósea) dependerán de la sospecha clínica y datos obtenidos de la historia del viaje, pero deberán de incluir como mínimo, estudio de cuadros mononucleósicos (incluido el VIH), hepatitis víricas (sobre todo A y E), fiebre tifoidea, brucelosis y leishmaniasis. En función de resultados y sospecha, ampliaremos el estudio, siendo importante saber si el paciente presenta alguna inmunodepresión (muy importante el VIH). Las pruebas de imagen, primero la ecografía y si hace falta TAC y/o RMN, son de gran ayuda en el estudio etiológico y detección de complicaciones<sup>95</sup>. Por último, ante ausencia de diagnóstico y sospecha de leishmaniasis, tuberculosis o procesos hematológicos, valoraremos la biopsia de médula ósea, ganglios o bazo, con estudio histológico y microbiológico del mismo (cultivo y biología molecular)<sup>92,96</sup>

### **Recomendaciones:**

- ⇒ Las causas más importantes de fiebre importada y hepato-esplenomegalia, una vez descartada la malaria, son los síndromes mononucleósicos, la fiebre tifoidea, brucelosis y leishmaniasis visceral, hepatitis víricas, micobacterias, fiebre Q, leptospirosis, esquistosomiasis y causas no infecciosas (fundamentalmente enfermedades hematológicas) **(A-III)**.
- ⇒ El estudio de fiebre importada y hepato-esplenomegalia se completará con una analítica general (función hepática, hemograma) y prueba de imagen radiológica **(A-III)**. El estudio microbiológico inicial debería descartar malaria, las principales entidades del síndrome mononucleósico, hepatitis virales, fiebre tifoidea, brucelosis, fiebre Q y leishmaniasis **(A-III)**.
- ⇒ Ante la ausencia de diagnóstico y sospecha de leishmaniasis, tuberculosis o procesos hematológicos, deberá valorarse la realización de biopsia de médula ósea, ganglios o bazo, con estudio histológico y microbiológico del mismo (cultivo y biología molecular) **(A-III)**.

### **PREGUNTA 3.7. ¿Cuáles son las principales causas y qué exploraciones complementarias debo solicitar ante un paciente que presenta fiebre importada y adenopatías?**

Las adenopatías o linfadenopatías son hallazgos frecuentes en la valoración de diferentes procesos clínicos. Pueden ser localizadas [75% del total y la mayoría (>50%) en cabeza y cuello] o generalizadas y la etiología muy variada; infecciosa, neoplásica, inflamatoria-autoinmune, por alteraciones metabólicas o tóxica-medicamentosa.<sup>103</sup> Pueden estar o no relacionadas con el viaje y la fiebre.<sup>103,104</sup> La localización y extensión de las mismas puede ser de gran ayuda en el proceso diagnóstico de la fiebre<sup>2</sup> (**Tabla 3-C**). En este sentido, todo proceso que curse con adenopatías generalizadas merece una valoración más profunda.<sup>103</sup> Afortunadamente, la mayoría de las veces, tanto las localizadas como las generalizadas, se tratan de procesos benignos y autolimitados<sup>103</sup> (la excepción serían las supraclaviculares que en la mayoría se relacionan con malignidad).

En la aproximación clínica es fundamental una buena historia clínica y exploración física. Es la estrategia más costo-efectiva y deberá de ser más detallada cuanto más desconocida sea la etiología del cuadro. Tendrá que contemplar los siguientes aspectos: **a) cronicidad de los ganglios** (adenopatías que duran < 2 semanas o > 1 año, suelen asociarse a procesos benignos), **b) localización** (localizada vs. generalizada); las generalizadas pueden ser indicativas de una enfermedad sistémica, por lo que el estudio suele requerir más pruebas (laboratorio, imagen, biopsia...) y celeridad. Por el contrario, las localizadas en general reflejan una posible patología localizada en las zonas en las que drenan, **c) características físicas del ganglio** (adenopatías duras, adheridas o en conglomerado son características de procesos malignos), **d) síntomas concomitantes** (especialmente si presenta síndrome constitucional) **d) epidemiología** (exposición alimentaria, a animales, las picaduras de insectos, exposición reciente a sangre, personas enfermas, relaciones sexuales, el consumo de drogas intravenosas, la epidemiología relacionada con el viaje, edad...) y **e) si ha habido exposición farmacológica**.<sup>103</sup>

Dentro de las causas infecciosas podemos encontrar **infecciones bacterianas** comunes como las cutáneas por *S. aureus*, faringo-amigdalitis por *Streptococcus pyogenes*, tuberculosis y otras micobacterias, *Bartonella henselae* (enfermedad por arañazo de gato, adenopatía típicamente axilar), diversas ITS (sobre todo sífilis; relaciones sexuales no protegidas, chancro, rash, fiebre), celulitis, infecciones buco-dentales e incluso *Leptospira* y *Tularemia*, más “exóticas” como la fiebre tifoidea, las infecciones por Rickettsias [diferentes fiebres manchadas (sobre todo *Rickettsia africae*)<sup>104</sup>, DEBONEL/TIBOLA, menos frecuentemente tifus. “Ver apartado cuando sospechar Rickettsia”] incluso causas más raras como brucelosis, melioidosis (aguas estancadas, arrozales) y peste (forma bubónica con adenopatías dolorosas. Zonas rurales, picadura pulgas, contacto con animales enfermos... u otras presentaciones).<sup>103-105</sup> En cuanto a **infecciones víricas** el herpes virus, *Coxsackie*, infecciones víricas respiratorias altas, VEB, CMV y VIH pueden cursar con adenopatías. Infecciones virales como el dengue (hasta un 22% en algunas series<sup>106</sup>), virus chikungunya (menos habitual, sobre todo en niños) o zika y virus “emergentes” como el de Lassa o la Mpox también (bien en su forma “clásica”; viaje a zona endémica, cuadro general con lesiones cutáneas maculo-papulo-vesiculosas y adenopatías generalizadas o bien en la forma del brote iniciado en 2022 más relacionado con contactos sexuales de riesgo, úlceras anogenitales, adenopatías inguinales)<sup>107</sup>. En lo referente a **parásitos**; *Toxoplasma spp.*,

*Leishmania* spp., tripanosomiasis americana y africana (esta última sobre todo tras viajes a parques naturales/safaris de caza del este de África)<sup>108</sup> son los más importantes y *en cuanto a infecciones fúngicas* los hongos endémicos como blastomicosis, coccidioidomicosis e histoplasmosis (suelen cursar con clínica respiratoria). Entre las diferentes etiologías infecciosas ya comentadas, destacar por su prevalencia e importancia los cuadros mononucleósicos [VEB, CMV, Toxoplasma y VIH (acordarse siempre)] causa en algunas series del 3-4% de las causas febriles en viajeros (asociación independiente con fiebre >7 días, linfadenopatías, linfocitosis  $\geq 40\%$  y elevación transaminasas<sup>109</sup>. Según procedencia incluiremos en este grupo varias infecciones por arbovirus) y la tuberculosis (a descartar sobre todo en jóvenes migrantes, previamente sanos, procedentes de zonas de alta endemia que presenten adenopatía(s) cervicales de tiempo de evolución y algún síntoma constitucional)<sup>110</sup>.

Las pruebas complementarias a pedir varían mucho en función de la sospecha clínica y riesgo de malignidad/enfermedad grave que valoramos que tiene el paciente. En el caso de diagnóstico claro (faringitis, celulitis...) o sospecha fundada (VIH, arañazo de gato, mancha negra en cuero cabelludo, sífilis, dengue...) solicitaremos pruebas diagnósticas específicas (antígeno de estreptococo en faringe, serología de *Bartonella* y PCR en adenopatía, serología de *Rickettsia* y PCR de *Rickettsia* de la escara, serología de lúes, dengue, ...). En el caso de adenopatías localizadas inexplicadas, ponderaremos riesgo de malignidad o enfermedad "grave" para decidir si esperar/observar 3-4 semanas (en caso de bajo riesgo) o profundizar ya en el estudio. Por último, en el caso de adenopatías generalizadas no explicadas, tendremos que valorar si se trata de un posible síndrome mononucleósico [VEB, CMV, toxoplasma y primoinfección por VIH (exantema + cuadro pseudogripal), sin olvidarnos en este grupo de valorar según procedencia diferentes infecciones por arbovirus (dengue, zika y chikungunya)]. En este sentido pediremos inicialmente una analítica general (bioquímica, función renal más hepática, así como hemograma) y serologías correspondientes. Se puede valorar solicitar pruebas moleculares de virus en caso de sospecha de primoinfección por VIH y /o infección por arbovirus. Si tras esto seguimos sin diagnóstico habrá que volver a historiar y ampliar estudio con más serologías (en función de sospecha, datos del viaje, resultados analíticos...), pruebas para tuberculosis (IGRA, PCR o estudio molecular de la adenopatía y cultivo de micobacterias) y estudio de causas no infecciosas (estudio autoinmunidad, pruebas radiológicas...) planteándonos sobre todo la biopsia del ganglio (prueba *gold standard* en el estudio del ganglio).<sup>103</sup> En el caso del ganglio localizado sin causa aparente con sospecha de malignidad/ enfermedad grave o si no hay mejoría tras la observación de 3-4 semanas, actuaremos de la misma manera planteándonos la biopsia.

### **Recomendaciones:**

- ⇒ Además de las causas infecciosas (bacterias, virus, parásitos y hongos), en el diagnóstico diferencial de fiebre importada con adenopatías deben considerarse causas no infecciosas (malignidad, autoinmunidad, medicamentosa). (A-III).
- ⇒ En las adenopatías generalizadas inexplicadas deberán valorarse inicialmente la posibilidad de síndrome mononucleósico solicitando una analítica general y

serologías (VEB, CMV, Toxoplasma y VIH con carga viral). También deben incluirse en el diagnóstico diferencial las arbovirosis, especialmente dengue. Si esto fuera negativo el estudio deberá ampliarse para descartar tuberculosis, otras causas infecciosas (según hallazgos, características y exposiciones del viaje) y valorar causas no infecciosas (con estudio de autoinmunidad, pruebas radiológicas) **(A-III)**

⇒ Ante un paciente con fiebre importada y adenopatías, hay que valorar la necesidad de realizar una biopsia del ganglio más accesible si existe sospecha de malignidad y/o enfermedad grave **(A-III)**.

**PREGUNTA 3.8. ¿Cuáles son las principales causas y qué exploraciones complementarias debo solicitar ante un paciente que presenta fiebre importada y lesiones ulcerativas?**

Definimos como úlcera cutánea a una pérdida de sustancia que afecta la epidermis, la dermis y, en ocasiones, la hipodermis, que suele curar con formación de cicatriz. Son múltiples las causas infecciosas de una úlcera cutánea febril, y no siempre se alcanza el diagnóstico etiológico<sup>111</sup>. Además, no hay que olvidar etiologías no infecciosas, como el pioderma gangrenoso<sup>112</sup>.

Hay múltiples infecciones bacterianas que producen úlceras febriles<sup>113</sup>. La causa más frecuente en un viajero o migrante es una sobreinfección debida a *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes* generalmente tras una picadura por un artrópodo o una herida<sup>114</sup>. Otro grupo numeroso son las infecciones asociadas a mordeduras de mascotas o animales salvajes. La úlcera tropical o fagedénica es una entidad bacteriana polimicrobiana que suele observarse en países tropicales y subtropicales.

Un cuadro asociado típicamente con excursiones campestres o actividades como la caza o la realización de safaris es la infección por *Rickettsia* spp<sup>115</sup>. Tras una picadura de garrapata produciendo los cuadros de fiebre africana por picadura de garrapata o fiebre exantemática mediterránea, que origina la clásica mancha negra. Otras bacterias que pueden producir úlceras febriles son la *Francisella tularensis*, *Borrelia* spp. y *Corynebacterium diphtheriae*. Microorganismos como *Aeromonas hydrophila*, *Edwardsiella tarda*, *Streptococcus iniae*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Vibrio vulnificus* o *Pseudomonas aeruginosa* pueden provocar foliculitis, celulitis, abscesos o fascitis necrosante tras un contacto con agua<sup>115</sup>. Las micobacterias también pueden tener un papel preponderante dentro de las causas de úlceras febriles; así nos plantearemos la posibilidad de una lepra (sobre todo en la etapa tardía), la úlcera de Buruli, e infecciones por otras micobacterias atípicas. Menos frecuente describimos entidades como la infección por *Bacillus anthracis*, la infección por *Yersinia pestis* que causa la peste bubónica, endémica todavía en algunos lugares del mundo y asociada habitualmente a una linfadenitis supurativa inguinal. Dentro de las causas virales señalamos la Mpox. Aunque muy infrecuentes dentro de las protozoosis tendremos que valorar en viajeros procedentes de África subsahariana la posibilidad de una tripanosomiasis africana, y en los enfermos procedentes de Latinoamérica nos plantearemos una enfermedad de Chagas en la fase aguda. En general la leishmaniasis cutánea no provoca fiebre, salvo que este sobreinfectada. En el contexto de un cuadro de amebiasis digestiva se pueden producir cuadros de amebiasis cutánea. Por último, en el diagnóstico diferencial de las úlceras infecciosas de países tropicales deben considerarse las micosis profundas y las sistémicas con afección cutánea, aunque es infrecuente la asociación con una fiebre franca.

Es importante valorar los síntomas sistémicos, así como caracterizar bien la úlcera y buscar adenopatías regionales. La presencia de un cuadro digestivo puede sugerir una infección amebiana, mientras que los síntomas faríngeos pueden orientar a una difteria cutánea. Siempre que sea posible deben realizarse cultivos de la úlcera (se preferirá el cultivo de biopsia del borde activo de la úlcera al del exudado). Además, es aconsejable un estudio

anatomopatológico con tinciones específicas para bacterias, hongos, protozoos y micobacterias. La serología puede orientar sobre el origen etiológico de la úlcera, aunque hay que tener en cuenta tanto la posibilidad de falsos negativos como una positividad cruzada. Las técnicas de biología molecular son una herramienta óptima cuando se dispongan. En caso de úlceras profundas es necesario realizar exploraciones radiológicas con el objetivo de descartar una afectación de estructuras profundas.

### **Recomendaciones:**

- ⇒ Ante un paciente con fiebre importada y lesiones ulcerativas, algunos datos clínicos como las características, duración de la úlcera, pueden orientar en el diagnóstico. **(A-II)**
- ⇒ Las causas más frecuentes de fiebre importada y lesiones ulcerativas son las infecciones bacterianas cosmopolitas. Otras etiologías posibles son rickettsiosis, micobacterias, leishmaniasis, Mpox, parásitos y hongos. Además, deben considerarse también causas no infecciosas como el pioderma gangrenoso **(A-III)**.
- ⇒ Además de los cultivos microbiológicos convencionales (bacterias y micobacterias), según la sospecha clínica, se debe valorar la realización de técnicas moleculares que confirmen el diagnóstico **(A-I)**.
- ⇒ Ante un paciente con fiebre importada y lesión ulcerativa, deben realizarse exploraciones radiológicas cuando sea preciso descartar una afectación de estructuras profundas **(A-II)**.

**PREGUNTA 3.9. ¿Cuáles son las principales causas y qué exploraciones complementarias debo solicitar ante un paciente que presenta fiebre importada y síntomas/signos neurológicos?**

La fiebre importada puede ir acompañada en ocasiones de síntomas y signos neurológicos, como son la cefalea, las convulsiones, la focalidad neurológica, afectación del sistema nervioso periférico, meningismo o la disminución del nivel de conciencia. La presencia de síntomas y signos neurológicos acompañando a la fiebre son signos de gravedad, por lo que requiere de una derivación hospitalaria urgente. La fiebre alta aislada o alteraciones metabólicas asociadas con infecciones sistémicas graves pueden conducir a un estado mental alterado en ausencia de afectación del sistema nervioso central<sup>116</sup>. En un estudio francés que describe las infecciones en viajeros con manifestaciones neurológicas, las causas más frecuentes fueron la malaria cerebral (principal causa de muerte en viajeros con malaria), las infecciones víricas (enterovirus, virus del grupo herpes) y las meningitis bacterianas<sup>117</sup>. Dentro de las causas de fiebre importada con sintomatología neurológica hay que tener en cuenta algunas infecciones cosmopolitas, como son la meningitis bacteriana (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*), el absceso cerebral bacteriano, la meningoencefalitis vírica (enterovirus, virus herpes simple 1 y 2, virus de la varicela-zóster, VIH), la tuberculosis, la sífilis, y otras infecciones en personas inmunodeprimidas (toxoplasmosis, criptococosis)<sup>118</sup>.

Dentro de las infecciones víricas que causan fiebre importada con afectación neurológica encontramos muchos de los arbovirus: virus del dengue, zika, fiebre amarilla, encefalitis japonesa, FHCC, virus del Nilo Occidental, Toscana, encefalitis centroeuropea, entre otros. Otros virus que pueden causar fiebre con manifestaciones neurológicas son el virus Lassa, Hantavirus, Marburg y Ebola, Nipah, virus de la coriomeningitis linfocítica y de la rabia<sup>119-121</sup>.

Dentro de las causas bacterianas, pueden presentarse con manifestaciones neurológicas como meningitis o encefalopatía las infecciones por *Rickettsia* spp., *Orientia tsutsugamushi*, la fiebre Q, fiebres recurrentes por *Borrelia*, ehrlichiosis, brucelosis, leptospirosis, bartonelosis, carbunco, peste o tétanos<sup>122</sup>.

La meningitis eosinofílica puede estar causada por diferentes helmintos: *Angiostrongylus cantonensis*, *Gnathostoma spinigerum*, *Baylisascaris procyonis*, *Strongyloides stercoralis*, y menos frecuentemente larva *migrans* visceral, *Fasciola hepatica* o *Paragonimus* spp.<sup>123</sup> La esquistosomiasis aguda raramente produce convulsiones o mielitis transversa (síntomas más propios de la fase crónica)<sup>124</sup>. Dentro de los protozoos cabe destacar la malaria cerebral, la tripanosomiasis africana y las meningitis y meningoencefalitis causadas por amebas de vida libre<sup>124</sup>.

Ante un paciente con fiebre y cefalea intensa, focalidad neurológica, o disminución del nivel de conciencia, es fundamental la realización de una prueba de neuroimagen, ya sea una tomografía computarizada o una resonancia magnética. La realización de una punción lumbar y análisis del líquido cefalorraquídeo será necesario para evaluar una posible meningitis o meningoencefalitis, con recuento celular, análisis bioquímico y realización de

pruebas microbiológicas en función de la sospecha diagnóstica. El estudio electroencefalográfico también puede resultar de ayuda en cuadros de encefalopatía o convulsiones<sup>68</sup>.

### **Recomendaciones:**

- ⇒ Ante un paciente con fiebre importada y afectación neurológica debe descartarse la malaria, las infecciones víricas y la meningitis bacteriana **(A-II)**.
- ⇒ Ante un paciente con fiebre importada y afectación neurológica, se debe realizar una prueba de neuroimagen (TAC o RMN) y valorar el análisis del líquido cefalorraquídeo cuando sea posible **(A-III)**.
- ⇒ Los síntomas y signos neurológicos son marcadores de gravedad por lo que se deberá valorar la necesidad de derivación a urgencias o ingreso hospitalario ante cualquier paciente con fiebre importada y clínica neurológica **(A-III)**

**PREGUNTA 3.10. ¿Cuáles son las principales causas y qué exploraciones complementarias debo solicitar ante un paciente que presenta fiebre importada y eosinofilia?**

La eosinofilia ( $>450$  células/mm<sup>3</sup>) es una alteración analítica que puede deberse a diferentes causas: farmacológica, alérgica, infecciosa (especialmente de causa parasitaria), neoplásica, hematológica, inmunológica, entre otras<sup>125</sup>. En diversos estudios realizados en viajeros y migrantes, la eosinofilia es un hallazgo frecuente, siendo la causa parasitaria la más frecuente<sup>126,127</sup>.

Algunas infecciones, tanto en su fase aguda como en su fase crónica, pueden acompañarse de eosinofilia de manera ocasional: enfermedad estreptocócica (escarlatina), tuberculosis, infecciones víricas (VIH, HTLV), aspergilosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, algunos protozoos (*Cystoisospora belli*, *Dientamoeba fragilis*, *Sarcocystis* spp.). Pero sin duda, son las infecciones por helmintos la causa más frecuente de eosinofilia<sup>125</sup>.

Dada su frecuencia es posible que la eosinofilia sea un hallazgo analítico fortuito en pacientes con fiebre de otra causa. Por otro lado, el síndrome febril puede formar parte de la sintomatología de las infecciones por algunos helmintos, que suelen acompañarse de eosinofilia. La fase aguda de la esquistosomiasis (fiebre de Katayama) suele cursar con fiebre y eosinofilia elevada y debe sospecharse tras la exposición a agua dulce en zonas endémicas. *Strongyloides stercoralis* puede causar fiebre en el síndrome de hiperinfestación o en la estrongiloidiasis diseminada. El síndrome de Löeffler (curso con fiebre e infiltrados pulmonares), puede verse con *S. stercoralis*, uncinarias (*Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*) o *Ascaris lumbricoides*. Otras helmintiasis causantes de fiebre y eosinofilia son la toxocariasis (larva *migrans* visceral), triquinosis (suele acompañarse de mialgias y elevación de CK en sangre), paragonimiasis (con afectación pulmonar), fascioliasis (con afectación hepática y de obstrucción de vía biliar), la eosinofilia pulmonar tropical (asociada a infección por filarias)<sup>128-131</sup>. La **Tabla 3-D** muestra las principales causas de fiebre importada y eosinofilia.

El abordaje diagnóstico del paciente con fiebre importada y eosinofilia se basará en la información sobre el área geográfica visitada, antecedentes epidemiológicos (baños en agua dulce, alimentos ingeridos, picaduras de insectos, caminar descalzo) y otros síntomas y signos acompañantes. Teniendo en cuenta estos factores, se valorará la realización de examen coproparasitológico, cultivo específico de *Strongyloides*, uoparasitológico, estudio de microfilarias en sangre periférica, estudio serológico (frente a *Strongyloides*, *Schistosoma*, *Trichinella*, *Fasciola*, *Toxocara*).<sup>125,132-134</sup> A pesar de que la determinación de antígenos y PCR han demostrado ser más sensibles para el diagnóstico de esquistosomiasis aguda (y ser útiles para la monitorización del tratamiento), estos suelen estar disponibles sólo en centros altamente especializados o con fines de investigación, al igual que sucede con el diagnóstico molecular del resto de helmintiasis que pueden cursar como fiebre y eosinofilia.<sup>135</sup>

## Recomendaciones:

- ⇒ La causa más frecuente de fiebre importada y eosinofilia es la esquistosomiasis aguda. Otras infecciones parasitarias que pueden cursar con fiebre eosinofílica son la estrongiloidiasis diseminada, el síndrome de Löeffler, las filariasis y, menos frecuentemente, fascioliasis, toxocariasis y paragonimiasis **(A-II)**. El diagnóstico diferencial también debe incluir causas no infecciosas **(A-II)**.
- ⇒ Ante un paciente con fiebre importada y eosinofilia con antecedente de contacto con agua dulce en zona endémica para esquistosomiasis se recomienda realizar serología de *Schistosoma* spp., estudio de parásitos en heces y detección de huevos en orina (si el contacto se produjo en África subsahariana) **(A-II)**. Los resultados negativos de dichas pruebas no descartan el diagnóstico de esquistosomiasis aguda. **(A-II)**. En caso de disponer de ellos, la determinación de antígenos (CAA) y/o PCR en suero son más sensibles y son útiles para la monitorización de pacientes con esquistosomiasis aguda **(A-II)**.
- ⇒ Ante cualquier paciente con fiebre importada y eosinofilia se recomienda realizar estudio coproparasitológico, cultivo de *Strongyloides* y serología de *Strongyloides* spp. **(A-II)**. Ante la sospecha de estrongiloidiasis diseminada o hiperinfestación, se recomienda la realización de hemocultivos para descartar posibles sepsis por bacilos Gram-negativos u otros enteropatógenos **(A-II)**.
- ⇒ Ante un paciente con fiebre importada y eosinofilia, en función de los antecedentes epidemiológicos y la clínica acompañante, se valorará la realización de otros estudios serológicos y detección de microfilarias en sangre periférica **(A-III)**.

## **BLOQUE 4: DIAGNÓSTICO Y EXÁMENES COMPLEMENTARIOS**

### **PREGUNTA 4.1. ¿Cuáles son las exploraciones complementarias básicas que deben realizarse en la valoración inicial de cualquier caso de fiebre importada?**

En todos los casos de fiebre importada se recomienda solicitar bioquímica con perfil renal y hepático, hemograma completo y hemocultivos de forma preferente, o urgente en caso de sospecha de malaria o gravedad del cuadro según qSOFA<sup>12,16,112,136-138</sup>. Además, deben añadirse pruebas de detección de malaria (si el paciente ha visitado una zona endémica) y de dengue, si presenta un periodo de incubación <14 días<sup>12,16,112,137,138</sup>, por ser las principales causas de fiebre importada y por la potencial morbimortalidad del retraso diagnóstico en el caso de la malaria. No existe un consenso sobre la rentabilidad del sedimento de orina en estos pacientes<sup>12,16,112,136,138</sup>.

En las fiebres no-maláricas, el uso de proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina ayuda a diferenciar infecciones bacterianas graves de causas no bacterianas. En la **Tabla 4-A** se resumen tres metaanálisis, el primero de ellos en cuadros febriles generales<sup>139</sup> y los dos siguientes en cuadros febriles en zonas tropicales tras descartar malaria<sup>140,141</sup>. Según este último metaanálisis, de entre las causas bacterianas tropicales, las infecciones por *Leptospira* spp. y *Coxiella burnetii* presentaron valores medios de PCR más elevados que las infecciones por *Salmonella* spp. o *Rickettsia* spp.<sup>141</sup>

Por otro lado, se ha estudiado el uso de biomarcadores como predictores de gravedad de la malaria. En un metaanálisis de 29 estudios sobre el uso de la PCR, con estudios tanto en áreas endémicas de malaria como en zonas de malaria importada, se concluye que hay una correlación entre los valores de la PCR y la gravedad de la malaria<sup>142</sup>. En cambio, en otro metaanálisis de 15 estudios, no se encontró una correlación clara entre los niveles de procalcitonina y la gravedad de la malaria<sup>143</sup>.

Por tanto, se recomienda utilizar la PCR, tanto para diferenciar los cuadros bacterianos de los virales en las fiebres no-maláricas, como para predecir la gravedad en caso de malaria. En los casos de malaria su interpretación es más complicada debido a que no discrimina la infección bacteriana de malaria y, por tanto, puede conllevar un sobreuso de antibióticos en estos pacientes. En el caso de la procalcitonina, se recomienda su uso en los casos graves para diferenciar una causa bacteriana, aunque no se haya encontrado evidencia de su utilidad en el caso concreto de fiebres importadas.

No se recomienda la realización sistemática de radiografía de tórax debido a la ausencia de afectación pulmonar de forma general en las causas más frecuentes de fiebre importada, salvo en casos en los que se presente sintomatología respiratoria<sup>136,144</sup>.

Las revisiones de expertos coinciden en ofrecer la serología de VIH a todos los pacientes con cuadro febril<sup>15,138</sup>. El resto de serologías se solicitarán dependiendo del destino, actividades/exposiciones de riesgo, sintomatología y hallazgos en pruebas

complementarias. Con este fin, es fundamental una historia detallada con las características del viaje (destino, duración, actividades, dieta, picaduras, contacto con animales, relaciones sexuales) medidas preventivas, salud durante el viaje y una exploración física exhaustiva<sup>145</sup>.

### **Recomendaciones:**

- ⇒ En la valoración inicial del paciente con fiebre importada, se recomienda solicitar analítica con bioquímica que incluya perfil renal y hepático, hemograma completo y hemocultivos de forma preferente, o urgente en caso de sospecha de malaria o gravedad del cuadro según qSOFA  $\geq 2$  (**A-I**).
- ⇒ En la valoración inicial del paciente con fiebre importada, deben solicitarse pruebas de detección de malaria (si el paciente ha visitado una zona endémica) (**A-I**) y dengue, en pacientes con periodo de incubación <14 días (**A-II**).
- ⇒ En pacientes con fiebres importadas no-maláricas, se recomienda la determinación de proteína C reactiva (PCR) para diferenciar cuadros bacterianos de víricos, y guiar el uso de antibióticos empíricos. En pacientes con presentaciones graves, una procalcitonina (PCT) elevada puede orientar a causa bacteriana de la fiebre (**A-II**).
- ⇒ Se recomienda el uso de proteína C reactiva (PCR) en pacientes con malaria para predecir la gravedad del cuadro, pero no para distinguir cuadro bacteriano de no-bacteriano / guiar el uso de antibióticos empíricos (**B-II**).
- ⇒ No se recomienda la realización de radiografía de tórax de forma sistemática en la valoración inicial de pacientes con fiebre indiferenciada sin síntomas respiratorios (**A-III**).

#### **PREGUNTA 4.2. ¿Debe realizarse una PCR de virus respiratorios en un exudado nasofaríngeo de los pacientes con fiebre importada indiferenciada?**

La realización de frotis nasofaríngeo para la detección molecular de virus respiratorios requiere la valoración de su situación epidémica en la región visitada y a menudo también en el país de regreso (periodos de incubación cortos). En el momento de la redacción de estas guías, en 2023, el COVID-19 sigue siendo una causa frecuente de infecciones respiratorias. Por tanto, se recomienda la realización de PCR para SARS-CoV-2 en cualquier viajero que presenta síntomas compatibles, incluida fiebre indeterminada. En caso de retorno de un país en época de gripe, también se recomienda su realización (OMS). Las épocas de fiebre se diferencian entre octubre y mayo (especialmente de diciembre a febrero) en el hemisferio norte y entre abril y octubre en el hemisferio sur.

En los casos de fiebre y clínica respiratoria en pacientes provenientes de la Península Arábiga, se recomienda la realización de PCR para la detección de MERS-CoV, especialmente si han tenido contacto con camellos o con centros sanitarios. En ausencia de signos clínico-radiológicos de infección respiratoria de vías bajas, no se recomienda su realización<sup>146-148</sup>.

A pesar de describirse como causa poco frecuente de fiebre importada indiferenciada, no hay evidencia suficiente para recomendar de forma rutinaria la realización de PCR de otros virus respiratorios como virus respiratorio sincitial, metapneumovirus, adenovirus o parainfluenza<sup>112</sup>. En un estudio realizado en Barcelona, 73 de los 118 pacientes con fiebre del viajero presentaban síntomas respiratorios, de los cuales se obtuvo diagnóstico etiológico en 39: influenza (38%), rinovirus (23%), adenovirus (9%) y VRS (9%)<sup>23</sup>.

Como recomendación final es fundamental la vigilancia epidemiológica y la constante actualización para patógenos emergente o re-emergentes que puedan producir fiebre importada como son o han sido los casos de gripe aviar, SARS-CoV-1 o nuevos patógenos futuros.

#### **Recomendaciones:**

- ⇒ Dado el periodo de incubación corto (pocos días) de la mayoría de virus respiratorios y su amplia distribución geográfica, para la realización de PCR de virus respiratorios deberá tenerse en cuenta la situación epidemiológica en las regiones visitadas, pero también en el país de regreso (en aquellos pacientes que hayan empezado con síntomas después de su regreso). **(A-III)**
- ⇒ Se recomienda la realización de PCR para SARS-CoV-2 en cualquier viajero que presenta síntomas compatibles, incluida fiebre indeterminada. En caso de retorno de un país en época de gripe, también se recomienda su realización **(A-II)**.
- ⇒ En pacientes con fiebre y clínica respiratoria de vías bajas provenientes de la Península Arábiga, se recomienda valorar la necesidad de traslado a UAAN y de realización de PCR para MERS-CoV. En ausencia de signos clínico-radiológicos de infección respiratoria de vías bajas, no se recomienda su realización **(A-II)**.

⇒ Se recomienda la realización de PCR de otros virus respiratorios como virus respiratorio sincitial, metaneumovirus, adenovirus o parainfluenza en pacientes de alto riesgo (como pacientes inmunosuprimidos), situaciones de gravedad clínica o para vigilancia epidemiológica **(B-III)**

### **PREGUNTA 4.3. ¿Cuándo debe realizarse y cuál es la prueba de elección para el diagnóstico de la malaria?**

En todo paciente con fiebre y antecedentes de haber visitado una zona endémica de malaria incluso hasta un año antes de la fecha de la consulta<sup>38,149,150</sup>. Este periodo puede ampliarse según el criterio clínico ante la sospecha de infecciones por especies de *Plasmodium* no falciparum<sup>151-155</sup> o en pacientes originarios de zonas endémicas. La ausencia de fiebre en el momento de la consulta no debe retrasar la realización de la prueba diagnóstico de malaria.

La microscopía de gota gruesa realizada por expertos sigue siendo el método de referencia para el diagnóstico de malaria, aunque actualmente hay disponibles métodos moleculares más sensibles, de modo que la prueba diagnóstica de elección dependerá de los recursos humanos y materiales disponibles en el centro sanitario donde se atiende al paciente. El estudio microscópico de la malaria debe incluir siempre una gota gruesa y una extensión fina. La primera es una prueba sensible (50-200 parásitos/ $\mu$ l)<sup>156,157</sup> en manos expertas mientras que la segunda permite en muchos casos diferenciar la especie, evaluar la parasitemia y favorece la especificidad del test. Son pruebas baratas y el resultado se puede obtener en un corto periodo de tiempo, alrededor de una hora. Sin embargo, para obtener un resultado fiable cuando la parasitemia es baja, es necesario disponer de personal experimentado con una cobertura continua en los laboratorios<sup>158</sup>. Por otro lado, las infecciones por *P knowlesi* son indistinguibles por microscopía de las producidas por *P malariae*, por lo que en los pacientes con malaria procedentes de zonas endémicas de *P knowlesi* debe realizarse siempre el diagnóstico molecular<sup>159</sup>.

Las técnicas inmunocromatográficas son pruebas que pueden ofrecer resultados en 15 minutos, por lo que se conocen también como test de diagnóstico rápido (TDR). Estas pruebas presentan una buena sensibilidad, similar a la gota gruesa, para los casos de malaria por *P. falciparum* (50-100 parásitos/ $\mu$ l)<sup>156</sup>, algo inferior para *P vivax*, y son poco fiables para el diagnóstico del resto de especies<sup>160</sup>. La OMS, ante el creciente número de marcas y tipos, precualifica estas pruebas cuando superan el 75% de detección para muestras de baja densidad de parásitos (200 parásitos/ $\mu$ l) para *P. falciparum* y los incluye en su lista que es recomendable comprobar periódicamente<sup>161</sup>. Por otro lado, estos TDR, presentan algunos problemas de interpretación a la hora de evaluar el resultado debido a la persistencia de los antígenos en la sangre de los pacientes después de la curación clínica y parasitológica. Recientemente, ante la aparición de cepas de *P. falciparum* que no expresan la proteína rica en histidina 2 (HRP-2) se recomienda el uso de test con doble detección (PfHRP y Pan) o los test basados en la enzima lactato deshidrogenasa<sup>162-164</sup>. Para estos casos la OMS define una serie de pruebas alternativas para áreas como Perú, Djibuti o Eritrea donde el 5 % o más de los casos de *P. falciparum* no se detectan con los TDR basados en HRP<sup>164,165</sup>.

Las técnicas de amplificación genómica, especialmente la qPCR o RT-PCR, son las pruebas más sensibles y específicas disponibles actualmente, aunque necesitan un mayor tiempo de procesado, entre 3 y 24 horas, y un equipamiento específico y actualmente se deben realizar siempre que la microscopia y/o la gota gruesa sean negativas o inconcluyentes y se mantenga la sospecha clínica, y en el cribado de pacientes asintomáticos<sup>166</sup>. Los métodos de amplificación isotérmica como el LAMP, aunque son altamente sensibles carecen de la especificidad necesaria para caracterizar la especie o especies involucradas en la infección,

pero pueden ser un buen sistema de diagnóstico primario por su sencillez y rapidez, aunque siguen necesitando de un equipamiento específico<sup>166,167</sup>; ya existen en el mercado paneles moleculares para el diagnóstico sindrómico de fiebre en el viajero que se han validado clínicamente para la detección de malaria<sup>168</sup>. Actualmente, la mayoría de los hospitales de alta o media complejidad en España disponen de equipamiento para realizar qPCR, en estos centros el test de elección será siempre una combinación de microscopía y qPCR para asegurar la máxima sensibilidad y cuantificar la parasitemia. El test rápido es un buen sistema de diagnóstico con elevada sensibilidad y especificidad en la infección por *P. falciparum* si el paciente proviene de un área con baja prevalencia de cepas que no expresan la proteína rica en histidina y puede utilizarse en combinación con la gota gruesa y la extensión fina si no se dispone de PCR<sup>160</sup>.

### **Recomendaciones:**

- ⇒ Debe realizarse una prueba para diagnóstico de malaria en todo paciente con fiebre y antecedentes de haber visitado una zona endémica de malaria en el año previo (**A-II**). La ausencia de fiebre en el momento de la consulta no debe retrasar la realización de dicha prueba (**A-II**).
- ⇒ La combinación de gota gruesa y PCR garantiza la máxima sensibilidad y especificidad, por lo que ambas deben realizarse en todos los casos de sospecha de malaria, siempre que se disponga de ellas. Si no se dispone de PCR, se recomienda realizar gota gruesa y test de diagnóstico rápido (TDR) (**A-I**).
- ⇒ Si sólo se dispone de TDR, se recomienda usar un test validado por la OMS que incluya como mínimo el antígeno HRP. Si el test es negativo y la sospecha clínica persiste, se recomienda la derivación a un centro en el que se pueda realizar el diagnóstico de malaria mediante gota gruesa y/o PCR y valorar la necesidad de iniciar un tratamiento antimalárico empírico según la situación clínica del paciente (**A-II**). Además, se debe enviar siempre una muestra de sangre a un laboratorio de referencia para realizar gota gruesa y PCR (**B-II**).

#### **PREGUNTA 4.4. ¿Cuándo debe repetirse una prueba diagnóstica de malaria?**

Si solo se dispone de microscopía, debe repetirse la prueba hasta 3 veces con un intervalo de 12-24 horas si se mantiene la sospecha clínica ya que al principio las parasitemias pueden ser bajas o indetectables por microscopía y aumentan progresivamente<sup>38,169,170</sup>.

Si se realiza microscopía y PCR, habitualmente no es necesario repetir los test debido a la elevada sensibilidad de la PCR, salvo que persista la sospecha de infección o se sospeche la existencia de algún problema metodológico en la realización o interpretación de los test.

#### **Recomendación:**

- ⇒ Ante un paciente con fiebre importada sin diagnóstico, la gota gruesa debe repetirse cada 12-24 horas hasta 3 veces si se mantiene la sospecha clínica de malaria y no se dispone de una PCR de *Plasmodium* spp. negativa, especialmente si el paciente presenta trombocitopenia (**A-II**).

**PREGUNTA 4.5 ¿Cuándo debe sospecharse y qué pruebas deben solicitarse para el diagnóstico de una arbovirosis importada transmitida por mosquitos *Aedes* spp. (dengue, chikungunya, zika)?**

**¿Cuándo debe sospecharse una infección por virus dengue, chikungunya o zika?**

Los elementos a tener en cuenta a la hora de establecer la sospecha de arbovirosis son el país de exposición, el periodo de incubación y la presentación clínica. Se consideran zonas endémicas de dengue Centroamérica y las islas del Caribe, Sudamérica, Asia central, Sudeste asiático y Australia, así como Angola, Costa de Marfil y el Cuerno de África. Los países que más casos comunicaron en 2022 son Brasil, Vietnam, Filipinas, Indonesia y Nicaragua<sup>171</sup>. En el caso de los virus del zika y chikungunya, a las regiones mencionadas para el dengue hay que añadir países de África central y Oeste. Por otro lado, Asia fue el origen más frecuente de los viajeros con fiebre importada causada por dengue<sup>9</sup>. Dado que en el sur de Europa se han detectado casos de dengue desde 2010, además de brotes de chikungunya<sup>172</sup>, esta región también debería ser valorada como potencial zona de riesgo de adquisición de arbovirus en pacientes con cuadros clínicos compatibles y en ausencia de diagnóstico alternativo. En cuanto al periodo de incubación, según dos revisiones sistemáticas<sup>173</sup>, para dengue la mediana de tiempo es de 5,6 días (IC95%: 5.3–6.0), 3 días para chikungunya (IC95%: 0.5–3.1) y 5.9 días para el zika (IC95% 4.4-7.6), siendo el periodo máximo estimado de 14 días<sup>173</sup>. En cuanto a la presentación clínica, en un estudio de casos y controles sobre fiebre importada realizado en Italia con 90 pacientes se determinó que las mialgias, el exantema, la ausencia de síntomas respiratorios, la leucopenia y la hipertransaminasemia fueron los hallazgos clínicos más frecuentemente asociados a las arbovirosis<sup>65</sup>. En otro estudio multicéntrico europeo de una cohorte de 765 pacientes, además de la fiebre, el exantema y la cefalea retroocular fueron las formas de presentación clínica más comunes en las arbovirosis<sup>11</sup>. En un tercer estudio retrospectivo observacional, la ausencia de leucopenia mostró un 97.9% de valor predictivo negativo para las arbovirosis<sup>174</sup>.

**Dengue**

En diferentes estudios de cohortes y casos-contróles se describen la cefalea, dolor ocular, síntomas digestivos (náuseas, dolor abdominal), mareos, eritema facial y trombopenia como específicos de dengue<sup>11,175-177</sup>.

**Chikungunya**

Los diferentes estudios de cohortes y casos-contróles coinciden en que las artralgiyas y/o artritis son los hallazgos que más se asocian a chikungunya, seguidos del exantema y la conjuntivitis<sup>178,179</sup>. En una revisión sistemática con metaanálisis se indica además que el 52% de los pacientes con chikungunya presentan síntomas articulares crónicos (considerados a partir de los 3 meses)<sup>180</sup>, a pesar de la alta heterogeneidad de los estudios.

## **Zika**

Los hallazgos más frecuentes en el caso del Zika fueron exantema, fiebre, artralgia y conjuntivitis.

### **¿Qué pruebas deben solicitarse para el diagnóstico de dengue, chikungunya o zika?**

En los tres casos el diagnóstico se puede realizar mediante detección directa del patógeno, que incluye realización de RT-PCR en sangre (y en el caso de Zika también en orina) o detección de antígeno. Además, el diagnóstico también se puede alcanzar mediante realización de serología, siendo la técnica ELISA la más utilizada y la detección de anticuerpos neutralizantes en placa de reducción, de confirmación. Los días de evolución de síntomas son claves a la hora de seleccionar las pruebas adecuadas. Se recomienda realizar una técnica de detección directa combinada con serología (IgM e IgG), además de una prueba emparejada con suero de fase aguda y convaleciente. Existen paneles de PCR múltiple que incluyen los tres arbovirus.<sup>168,181</sup>

## **Dengue**

Una revisión sistemática y metaanálisis determinó que en los primeros 7 días de sintomatología, los test de diagnóstico rápido que incluyen la combinación del antígeno NS1, IgM e IgG son los que tienen mayor sensibilidad (91%) y especificidad (96%). La sensibilidad de los test que únicamente detectan NS1 es del 74%, con especificidad del 99%, si se utiliza como *gold estándar* la PCR y serologías ELISA. Este estudio no incluía pacientes con dengue importado<sup>182</sup>. Recientemente, un estudio de coste efectividad ha demostrado que la implementación de tests de diagnóstico rápido para dengue para el manejo de viajeros con fiebre importada reducirían las hospitalizaciones, los costes sanitarios y la prescripción de antibióticos en España<sup>183</sup>.

La IgM mediante ELISA tiene una sensibilidad de 72.2% y especificidad del 93.8%, y es detectable a partir del 6º día. La IgG tiene su sensibilidad máxima a partir del día 9 con una sensibilidad del 69% y especificidad del 63.5% en áreas endémicas<sup>184</sup>.

## **Chikungunya**

No hay datos robustos sobre los test de diagnóstico rápidos comercializados y de detección de antígeno, por lo que se desaconseja su uso. La sensibilidad y especificidad de la IgM obtenida antes del 7º día de síntomas es de 26.2% y 95.8%. La sensibilidad y especificidad a partir del 7º día es de 98.4% y 96.6%<sup>184,185</sup>.

## **Zika**

No se recomienda detección de antígeno, la IgM puede ser detectada a partir del 5º día de inicio de síntomas, con una sensibilidad del 65.6% y especificidad del 96.7%. La IgG por ELISA es más sensible que la IgM, con aumento de sensibilidad a partir del día 11 de síntomas. Presenta una sensibilidad y especificidad del 92.9% y 93.8%<sup>186</sup>. La combinación de IgM e IgG a partir del quinto día de síntomas puede llegar a una sensibilidad del 88%<sup>186</sup>.

La PCR en orina puede ser un método de diagnóstico válido dado que puede detectar casos desde el 5º día de inicio de síntomas hasta pasados más de 15 días<sup>184-186</sup>.

Al ser el dengue y el zika flavivirus, con frecuencia hay reacciones cruzadas en la serología, lo que también sucede tras la vacunación de fiebre amarilla, encefalitis japonesa, encefalitis centroeuropea. Eso implica una dificultad en su interpretación, por tanto, se recomienda pedir ambas serologías y, en caso de duda, y sobre todo en embarazadas por relevancia clínica, se recomienda realizar la detección de anticuerpos neutralizantes en placa para confirmación.

### **Recomendaciones:**

- ⇒ Debe sospecharse una arbovirosis (dengue, chikungunya o zika) en cualquier paciente procedente de zona endémica de arbovirus, que presente fiebre o exantema, especialmente si se acompaña de cefalea retro-ocular, mialgias, leucopenia, hipertransaminasemia o ausencia de síntomas respiratorios, y que haya comenzado con síntomas en un periodo máximo de 14 días tras haber dejado la zona considerada de riesgo. **(A-II)**
- ⇒ En áreas no endémicas de arbovirus pero con presencia de mosquitos *Aedes* spp., debe valorarse la sospecha de arbovirosis (dengue, chikungunya, zika) en pacientes con cuadro clínico compatible y en ausencia de diagnóstico alternativo aunque no hayan viajado recientemente. **(C-III)**
- ⇒ Se recomienda solicitar pruebas diagnósticas de arbovirus en las fiebres indiferenciadas no-maláricas con periodo de incubación  $\leq 14$  días, como primera opción **(A-II)**.
- ⇒ Dada la posible similitud en la sintomatología, se recomienda realizar simultáneamente pruebas para dengue, chikungunya y zika ante la sospecha de alguna de ellas **(A-III)**.
- ⇒ Para el diagnóstico de dengue, chikungunya y zika, se recomienda realizar una técnica de detección directa como la PCR en sangre (durante los 7 primeros días de síntomas), y serología emparejada con suero de fase aguda (a partir del día 5 de síntomas) y fase convaleciente **(A-II)**.
- ⇒ En el caso de dengue, se recomienda realización de test rápido que incluya NS1, IgM e IgG durante los primeros 7 días de síntomas **(A-II)**.
- ⇒ En el caso de zika, además se recomienda la determinación de PCR en orina, entre los días 5-15 de la enfermedad **(A-III)**.

#### **PREGUNTA 4.6. ¿Cuándo debe sospecharse y qué pruebas deben solicitarse ante una sospecha de fiebre tifoidea?**

La fiebre tifoidea es la infección causada por *Salmonella typhi* / *Salmonella paratyphi* y sigue comportando un gran impacto en términos de morbimortalidad en Asia, Sudeste asiático y África<sup>187</sup>. Los signos y síntomas de la fiebre tifoidea son poco específicos y la enfermedad debe sospecharse en pacientes que han viajado a zonas endémicas o estuvieron en contacto con portadores crónicos y presentan fiebre alta prolongada, cansancio, cefalea, náuseas, aspecto tóxico, dolor abdominal y estreñimiento o diarrea sin foco infeccioso evidente<sup>188</sup>. Otros signos y síntomas descritos en un porcentaje elevado de pacientes son hepatomegalia (71%) y esplenomegalia (47%)<sup>189</sup>.

El diagnóstico definitivo de la fiebre tifoidea se basa en el cultivo de médula ósea (85-95 % de sensibilidad) y sangre (70%)<sup>190,191</sup>. En nuestro medio, la prueba de elección es el hemocultivo (3 muestras de 20 cm<sup>3</sup> extraídas por vías periféricas diferentes). Sin embargo, debido a su baja sensibilidad, con frecuencia es necesario realizar un tratamiento empírico basado en criterios epidemiológicos y clínicos<sup>192</sup>. Un coprocultivo positivo no confirma un diagnóstico de fiebre tifoidea (el paciente podría ser un portador asintomático) pero es un elemento más a valorar junto con el cuadro clínico<sup>193</sup>.

Según los resultados de dos amplios metaanálisis<sup>194,195</sup> no se recomienda el uso de ningún TDR para la fiebre tifoidea debido a su baja sensibilidad y especificidad (*Tubex*: sensibilidad de 55-100% y especificidad de 58-100%) (*Tiphydot*, 54-84 % y 31-97 %). En una revisión Cochrane se desaconseja el uso de TDR para fiebre tifoidea por el mismo motivo<sup>195</sup>. Además, debe tenerse en cuenta que la vacunación frente a la fiebre tifoidea con el antígeno Vi polisacárido positiviza la serología a títulos 1/40 y superiores<sup>196</sup>.

El test de Widal se utiliza ampliamente en países endémicos debido a la imposibilidad de realizar cultivos en la mayoría de los centros sanitarios de los países de renta baja<sup>190,197</sup>. En estos casos, la dilución que se establece como punto de corte en un único suero dependerá del nivel basal de anticuerpos que existe en la población atendida. Sin embargo, en numerosos estudios se ha demostrado su falta de especificidad<sup>197-200</sup>, motivo por el cual se desaconseja su uso, sobre todo si se dispone de otros métodos más específicos como el hemocultivo.

#### **Recomendaciones**

- ⇒ La fiebre tifoidea debe sospecharse en pacientes que han viajado a áreas endémicas, especialmente Asia y Sudeste asiático, pero también África y América latina, y presentan fiebre elevada sin foco y alguno de los siguientes: dolor abdominal con estreñimiento o diarrea, aspecto tóxico y hepato o esplenomegalia **(A-II)**
- ⇒ A pesar de su baja sensibilidad, la prueba diagnóstica de elección para el diagnóstico de la fiebre tifoidea importada continúa siendo el hemocultivo **(A-I)**.

- ⇒ Aunque no se recomienda la realización de coprocultivo de forma sistemática para el diagnóstico de fiebre tifoidea, la identificación de *Salmonella typhi* / *Salmonella paratyphi* en coprocultivo permite confirmar el estado de colonización por dichos microorganismos y puede ser de ayuda en el manejo de pacientes con fiebre importada con sospecha de fiebre tifoidea pero sin identificación microbiológica en los hemocultivos. **(B-II)**.
  
- ⇒ No se recomienda el uso del test de Widal **(D-III)** ni otros TDR para el diagnóstico de fiebre tifoidea. **(D-I)**

#### **PREGUNTA 4.7 ¿Cuándo deben sospecharse y qué pruebas deben solicitarse para el diagnóstico de rickettsiosis?**

Su distribución es mundial, a pesar de que cada especie tiene su nicho ecológico y vector. La presencia de fiebre, cefalea, mialgias y exantema se asocia con la mayoría de las especies de *Rickettsia*<sup>201</sup> y el periodo de incubación suele ser de 6 a 21 días. En el grupo de las “fiebres manchadas”, el contacto con garrapatas y el exantema son los dos factores determinantes (>90%). La escara es un hallazgo más constante en la “fiebre por mordedura de garrapata africana” y en la “fiebre botonosa mediterránea” (95% y 72% de los pacientes, respectivamente)<sup>107,201</sup>. En una cohorte europea multicéntrica el único factor predictivo asociado fue la presencia de escara (OR 39.5, 95%IC 4.9– 322.2). La linfadenopatía regional aparece de forma variable entre un 27%-50%, dependiendo de la especie<sup>11,201</sup>. También debe sospecharse una rickettsiosis en las presentaciones más graves de síndromes febriles con las exposiciones de riesgo mencionadas que cursan con shock, distrés respiratorio agudo, meningoencefalitis o insuficiencia renal aguda. Respecto al grupo de tifus murino o endémico, el 30% de los pacientes presentan la triada de fiebre, cefalea y exantema. La fiebre y cefalea aparecen en un 73% y la fiebre junto con exantema en 52% de los pacientes de una cohorte<sup>202</sup>.

Los hallazgos de laboratorio más frecuentes son la elevación de la PCR, ALT y la leucopenia. La trombopenia puede aparecer en los pacientes graves<sup>105,202</sup>.

Dada la similitud del cuadro y del contexto epidemiológico, se menciona también el tifus de los matorrales. En una cohorte prospectiva unicéntrica, el distrés respiratorio agudo, la meningitis aséptica, la leucocitosis, hipoalbuminemia y la elevación de transaminasas se asociaron independientemente a esta enfermedad<sup>203</sup>.

Según una revisión sistemática, las rickettsiosis están infradiagnosticadas. Un estudio serológico realizado en viajero con fiebre estimó que >50% de las rickettsiosis sin escara no se diagnosticaron en práctica clínica. Por ello, se recomienda descartarlas en pacientes con fiebre indiferenciada no-malárica a pesar de que no haya un riesgo epidemiológico ni manifestaciones clínicas claras<sup>204</sup>.

Por tanto, se establecerá la sospecha en pacientes que hayan tenido picadura de garrapata y presenten fiebre, cefalea y mialgias. El exantema y la aparición de escara confirman la sospecha, y los hallazgos de laboratorio característicos serían la elevación de PCR y ALT junto con leucopenia.

El diagnóstico definitivo se confirma con un aumento de más de 4 veces en el título de IgG entre la fase aguda y convaleciente o la seroconversión, mediante técnica de inmunofluorescencia indirecta. La serología en la fase aguda tiene baja sensibilidad. Se desaconseja el uso del test de Weil-Felix en nuestra región por su baja sensibilidad y especificidad. La RT-PCR en la biopsia de la escara tras frotar la lesión con una torunda tiene una sensibilidad entre el 48 y 92%.<sup>205</sup> La sensibilidad de la RT-PCR en sangre es baja. No hay test rápidos disponibles.

### **Recomendaciones:**

- ⇒ Se establecerá la sospecha de rickettsiosis en pacientes con fiebre importada que hayan tenido mordedura o exposición a garrapatas, especialmente si presentan: exantema; escara o hallazgos analíticos característicos como elevación de PCR y ALT junto con leucopenia. **(A-II)**
- ⇒ Se recomienda establecer también la sospecha de rickettsiosis en aquellas fiebres indiferenciadas no maláricas, a pesar de que no haya un riesgo epidemiológico ni manifestaciones clínicas claras **(A-II)**.
- ⇒ Para el diagnóstico de infección por *Rickettsia*, se recomienda recoger una muestra para PCR de la escara si la manifestación cutánea está presente, y realizar serología en fase aguda y en fase convaleciente (pasados al menos 4 semanas) **(A-III)**.
- ⇒ Para el diagnóstico de rickettsiosis, no se recomienda determinar PCR en sangre de forma rutinaria **(B-II)**.

#### **PREGUNTA 4.8 ¿Cuándo deben sospecharse y qué pruebas deben solicitarse para el diagnóstico de leptospirosis?**

El Sudeste asiático, Centroamérica y Sudamérica son las áreas con mayor incidencia de leptospirosis a pesar de que su distribución es mundial y que en España hay casos autóctonos. El contacto con agua dulce contaminada por secreciones del animal que actúa como reservorio es la principal exposición de riesgo, sobre todo tras inundaciones y el periodo de monzones. Otras actividades consideradas de riesgo son las laborales (pescadores de río o agricultores) y recreativas (kayak y nadar)<sup>206-208</sup>.

Los datos clínicos que más se asocian con la leptospirosis son la fiebre, mialgia, cefalea, astenia e ictericia. La proteinuria en orina y la neutrofilia también están asociadas con leptospirosis<sup>208-210</sup>. Además, para las presentaciones graves se añaden como factores de riesgo asociados a gravedad la ictericia, insuficiencia renal, anemia e hiponatremia con hipopotasemia<sup>211</sup>.

Por tanto, se sospechará leptospirosis en aquellos pacientes que reporten contacto con agua dulce o estancia en zona con inundaciones, además de posible exposición a secreciones contaminadas, acompañados de fiebre, mialgias y cefalea. También se recomienda establecer la sospecha ante casos con fallo de órgano como insuficiencia renal o ictericia. En el caso de fiebre indiferenciada no-malárica persistente, a pesar de no tener evidencia de riesgo epidemiológico, se recomienda descartar leptospirosis.

El diagnóstico de la leptospirosis puede confirmarse con la técnica de MAT (test de aglutinación microscópica, por sus siglas en inglés) que es la técnica cuantitativa de referencia y detecta anticuerpos frente a diferentes serovares de *Leptospira*. La sensibilidad de IgM con el método ELISA es del 86% (IC95%, 85%-87%), con especificidad del 90% (IC95%, 89%-91%). Este método es válido tanto para el cribado como para la confirmación en laboratorios que no disponen del MAT, a partir del séptimo día desde el inicio de la clínica. El cultivo es una técnica en desuso para el diagnóstico de leptospirosis, fuera del alcance de la mayoría de los laboratorios clínicos<sup>212</sup>.

En una revisión realizada por Cochrane se estima que la PCR y la PCR a tiempo real son más sensibles en suero de pacientes en la fase inicial de síntomas, estimando una sensibilidad de 87% (IC95%, 44%-98%) y especificidad del 97% (IC95%, 60%-100%). No hay evidencia suficiente para determinar cuál es la técnica PCR más exacta<sup>213</sup>. La PCR en orina puede ser una técnica útil a partir del séptimo día de síntomas<sup>209</sup>. No hay evidencia suficiente para recomendar un test de diagnóstico rápido<sup>214</sup>.

Por tanto, se recomienda una combinación de técnicas moleculares y de serología en caso de sospecha de leptospirosis.

## **Recomendaciones:**

- ⇒ Deberá sospecharse leptospirosis en aquellos pacientes con fiebre importada, que reporten contacto con agua dulce, estancia en zona con inundaciones o posible exposición a secreciones contaminadas, especialmente si además refieren mialgias y cefalea. También se recomienda establecer la sospecha ante casos con fallo de órgano como insuficiencia renal o ictericia **(A-II)**.
- ⇒ Se recomienda descartar leptospirosis, en pacientes con fiebre indiferenciada no-malárica persistente, a pesar de no tener evidencia de riesgo epidemiológico **(A-III)**.
- ⇒ Ante una sospecha de leptospirosis, se recomienda pedir PCR en sangre en los primeros 10 días de síntomas **(B-II)**, y PCR en orina y serología a partir del día 7 de sintomatología **(B-II)**.

#### **PREGUNTA 4.9 ¿Cuándo deben sospecharse y qué pruebas deben solicitarse para el diagnóstico de fiebre Q?**

El periodo medio de incubación de la fiebre Q es de 18 días y en el 95% de los pacientes los síntomas aparecen entre 7 y 32 post-exposición, según una revisión sistemática<sup>215</sup>. Se han descrito brotes masivos, como el de Holanda en 2007, con más de 3000 afectados<sup>216</sup>. Las fuentes de exposición más comunes son el contacto con ovejas y cabras, a pesar de que los casos en los que no hay una exposición clara y el entorno es urbano son cada vez más frecuentes. Se han reportado casos de transmisión de humano a humano<sup>217</sup>.

Los síntomas más frecuentes que se han descrito en cohortes de España y Holanda son la fiebre (fiebre aislada sin otra sintomatología en el 69% de los pacientes), cefalea, mialgias y tos. En estos mismos grupos entre un 19% y 30% de los casos presentaron neumonía y entre el 31% y 49%, hepatitis<sup>216,218</sup>.

El diagnóstico de la fiebre Q se basa en la serología mediante inmunofluorescencia indirecta, que es la técnica de referencia. El test de fijación de complemento o el ELISA son técnicas que también se pueden utilizar<sup>213</sup>. El diagnóstico de infección primaria puede realizarse mediante la detección de un aumento de 4 veces en los anticuerpos de fase II IgG o IgM, en muestras de suero tomadas con un intervalo de 3 a 6 semanas<sup>219</sup>. Los anticuerpos de fase II se detectan de 7 a 15 días después del inicio de los síntomas y en la tercera semana de la infección son positivos en el 90% de los pacientes. Disminuyen en un plazo de 3 a 6 meses<sup>219</sup>. Los valores límite para un título serológico positivo pueden variar entre países. En general, los títulos de IgG de fase II de 200 y/o IgM de 50 se consideran significativos para el diagnóstico de fiebre Q primaria. Los títulos de IgG de fase II tienden a ser superiores a los títulos de IgG de fase I durante la infección primaria<sup>220</sup>. La qPCR ha demostrado ser una herramienta útil para la fase aguda en estudios en contexto de brote, con un valor predictivo negativo del 92%<sup>221</sup>.

#### **Recomendaciones:**

- ⇒ Se debe sospechar infección por *Coxiella burnetti* en aquellos pacientes que presenten fiebre importada, cefalea y tos, especialmente en casos de neumonía o hepatitis. La exposición a ovejas o cabras es un factor importante a tener en cuenta, pero su ausencia no excluye el diagnóstico (**A-II**).
- ⇒ Para el diagnóstico de fiebre Q, se recomienda realizar serología de *C. burnetii* en caso de sospecha en fase aguda y en fase convaleciente (pasados al menos 4 semanas) (**A-III**).

#### **PREGUNTA 4.10. ¿Qué otras pruebas de imagen están indicadas para el diagnóstico de una fiebre importada indiferenciada no-malárica?**

Una revisión sobre el manejo de fiebre importada recomienda pedir pruebas de imagen en base a sospechas clínicas; imagen intracraneal en casos de deterioro de nivel de conciencia, ecografía abdominal o TAC abdominal en casos de ictericia, sospecha de absceso amebiano o insuficiencia renal aguda<sup>12</sup>. En la misma revisión, se recomienda considerar en casos de fiebre prolongada como posibilidades la fiebre tifoidea, endocarditis, tuberculosis, brucelosis, leishmaniasis visceral, fiebre Q, abscesos y causas no infecciosas.

A continuación, se resume la evidencia en relación a distintas pruebas de imagen:

##### **Ecocardiografía:**

En la revisión sobre manejo de fiebre importada se recomienda solicitar ecocardiograma en caso de fiebre prolongada, para descartar endocarditis<sup>222</sup>.

##### **Radiografía de tórax o TC torácico:**

En caso de que el paciente cumpla con la definición de fiebre de origen desconocido, en la revisión más reciente realizada sobre el tema, recomiendan en caso de síntomas respiratorios realizar imagen torácica; radiografía o tomografía axial computerizada<sup>144</sup>.

En una revisión retrospectiva realizada sobre pacientes sintomáticos al regreso de un viaje internacional concluyó que la presencia de tos (OR 2.8, IC 95% 1.5–5.4), elevación de PCR (OR 1.1, IC 95% 1.1–1.2), y los leucocitos (OR 1.1, 95% IC 1.1–1.2) eran las variables que se correlacionaban con la presencia de infiltrado en la radiografía de tórax<sup>144</sup>.

Cabe decir que la sensibilidad de la radiografía en casos de sospecha de histoplasmosis aguda es muy baja, siendo más rentable la realización de tomografía axial computerizada.

##### **Radiografía de senos paranasales:**

Otra revisión destaca que la radiografía de senos paranasales no aporta beneficio en la valoración de viajeros con fiebre, de hecho, más de la mitad de pacientes con una imagen anormal no tenían clínica de vías respiratorias altas<sup>223</sup>.

##### **PET-TC:**

En la revisión de fiebre de origen desconocido, se menciona a varios metaanálisis que valoran la rentabilidad de la PET, con sensibilidades entre 86 a 98% y especificidades del 52 al 85%, con un rendimiento diagnóstico mayor del 30% en comparación con la tomografía convencional. Además, un resultado negativo de esta técnica está asociado a una alta probabilidad de remisión espontánea de fiebre. Explican también como limitaciones el coste de la prueba y disponibilidad de la misma<sup>222,224-226</sup>.

### **Recomendaciones:**

- ⇒ Se recomienda la realización de una prueba de imagen de tórax (radiografía o TAC) en casos de fiebre importada con síntomas respiratorios, fiebre indiferenciada que cumpla criterios de fiebre de origen desconocido (FOD) o sospecha de histoplasmosis. En pacientes con sospecha de histoplasmosis, la prueba de elección será el TAC torácico **(A-III)**.
- ⇒ Se recomienda realizar una prueba de imagen abdominal (ecografía o TAC) en pacientes con fiebre importada e ictericia o hiperbilirrubinemia, sospecha de absceso amebiano o insuficiencia renal aguda **(A-III)**.
- ⇒ En el caso de fiebre importada persistente o que cumpla criterios de FOD se debe valorar completar el estudio mediante pruebas de imagen torácicas y abdominales, ecocardiografía **(A-III)** y/o PET **(B-II)**.
- ⇒ No se recomienda el uso de radiografía de senos paranasales en pacientes con fiebre importada que no presenten clínica sugestiva de sinusitis **(D-II)**

## **BLOQUE 5: TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON FIEBRE IMPORTADA**

### **PREGUNTA 5.1. ¿Cuándo debe iniciarse un tratamiento empírico para la malaria?**

La malaria importada es una enfermedad potencialmente letal si no se instaura un tratamiento de forma precoz. El retraso en el diagnóstico e inicio del tratamiento de la malaria es uno de los mayores factores de riesgo de malaria grave y muerte<sup>227</sup>. Se estima que menos del 20-30% de los viajeros a zonas endémicas de malaria realizan quimioprofilaxis adecuada.

La extracción sanguínea para el diagnóstico de malaria debe realizarse en el momento que exista la sospecha diagnóstica, independientemente de la existencia de fiebre en ese momento. La demora en el diagnóstico no debe suponer una demora en el tratamiento<sup>149</sup>.

La mayoría de los expertos recomiendan tratamiento empírico cuando no se puede acceder a un diagnóstico o éste se va a retrasar<sup>38,149,228,229</sup>. Hay que tener en cuenta que la demora diagnóstica puede ser por falta de medios diagnósticos o de un microscopista que pueda analizar la muestra, pero también por no poder procesar la muestra, como en el caso de sospecha de FVH. En cuanto al tiempo de demora que se considera aceptable, un documento de revisión español sobre el diagnóstico de malaria importada señala 3 horas como la máxima demora aceptable para establecer un diagnóstico<sup>38,230</sup>, mientras que una revisión estadounidense establece en 12 horas ese límite de tiempo<sup>231</sup>.

Algunos expertos opinan que el tratamiento empírico debe iniciarse ante toda sospecha de malaria grave, independientemente de cuál sea la técnica diagnóstica empleada mientras se esperan los resultados<sup>228,229</sup>. La mayoría de los expertos coinciden en iniciar ese tratamiento empírico si la sospecha de malaria cumple criterios de gravedad, especialmente si hay clínica de alteración del estado mental o convulsiones que hacen sospechar malaria cerebral<sup>231</sup> o si hay fracaso de órganos (hipotensión, taquipnea o disnea, fracaso renal)<sup>232,233</sup>. Un artículo sobre enfermedades tropicales en la UCI recomienda artesunato como parte del tratamiento empírico inicial en pacientes críticos que retornan o están en el trópico, junto con ceftriaxona y bien doxiciclina o azitromicina, para cubrir las enfermedades bacterianas y parasitarias potencialmente letales más frecuentes (malaria, fiebre tifoidea y paratifoidea, rickettsiosis, leptospirosis)<sup>234</sup>.

Otros autores defienden un uso más amplio del tratamiento empírico, recomendando su inicio a la espera del resultado del test diagnóstico incluso en casos no graves, siempre y cuando la sospecha de malaria sea fundada. Esta recomendación se basa en la buena eficacia y tolerancia del tratamiento antimalárico y la importancia que incluso unas pocas horas pueden tener a la hora de evitar un resultado adverso<sup>232</sup>.

Sin embargo, tanto las guías de los CDC<sup>233</sup> como las de Reino Unido<sup>235</sup> abogan por intentar siempre tener una confirmación de laboratorio, dejando el tratamiento presuntivo o empírico para circunstancias extremas. Las guías de los CDC recalcan la necesidad de

recoger siempre antes de iniciar el tratamiento empírico una muestra que pueda ser analizada a posteriori. En ese escenario, la persistencia del antígeno HRP-2 puede ser útil para confirmar un diagnóstico previo de malaria en pacientes tratados de forma empírica, en muestras de sangre extraídas hasta 14-28 días después de finalizar el tratamiento o de la resolución de los síntomas<sup>230</sup>. Las guías de Reino Unido recomiendan consultar con un experto en patología tropical ante una sospecha clínica de malaria grave sin confirmación diagnóstica antes de iniciar tratamiento empírico, lo que recomiendan también en el embarazo pues las gotas gruesas pueden ser negativas y que haya parásitos en la placenta<sup>231</sup>.

Algunos estudios sobre factores predictores del diagnóstico de malaria importada (principalmente por *P. falciparum*) señalan la hiperbilirrubinemia, la esplenomegalia y la trombocitopenia como los principales predictores de malaria<sup>9</sup>, por lo que algunos autores sugieren usar estos factores como indicadores de alta probabilidad de malaria y por tanto de iniciar tratamiento empírico<sup>38,230,232,236</sup>.

### Recomendaciones:

- ⇒ Se recomienda siempre que sea posible recoger una muestra de sangre antes de iniciar un tratamiento empírico de malaria para que pueda ser analizada a posteriori **(A-III)**.
- ⇒ Se recomienda iniciar un tratamiento empírico para la malaria en viajeros e migrantes procedentes de áreas endémicas (especialmente África subsahariana) en los que se sospeche malaria con criterios de gravedad si el diagnóstico se va a demorar o no se puede realizar **(A-III)**
- ⇒ También estaría indicado el tratamiento antimalárico empírico, independientemente de la demora en el diagnóstico, si la situación clínica del paciente los requiere (por disminución del nivel de conciencia, crisis comiciales, shock, distrés respiratorio o edema agudo de pulmón) **(B-III)**.
- ⇒ Se recomienda iniciar un tratamiento empírico para la malaria en viajeros e inmigrantes procedentes de áreas endémicas (especialmente África subsahariana) en los que se sospeche malaria sin criterios de gravedad si el diagnóstico se va a demorar, especialmente si presentan trombocitopenia, hiperbilirrubinemia o esplenomegalia **(B-III)**.

## **PREGUNTA 5.2. ¿En qué casos y qué antibióticos deben incluirse para el tratamiento antibiótico empírico del paciente con fiebre importada?**

### **¿En qué casos está indicado en tratamiento antibiótico empírico de pacientes con fiebre importada?**

Las infecciones bacterianas son la tercera causa de fiebre sin foco en los viajeros después de la malaria y las causas víricas.<sup>6</sup> En un meta-análisis que evaluó las causas de fiebre en 18755 viajeros en artículos publicados entre 2001 y 2020, las causas bacterianas supusieron el 12.5% de causas tropicales de fiebre.<sup>9</sup> Sin embargo, es probable que las causas bacterianas de fiebre importada estén infradiagnosticadas, y se estima que la prevalencia de éstas pueda ser similar a la prevalencia de malaria o de infecciones víricas en viajeros con fiebre importada.<sup>15</sup>

En la mayoría de series, las principales causas bacterianas de fiebre importada indiferenciada son fiebre tifoidea, Rickettsiales y *Leptospira* spp., suponiendo respectivamente el 20.7%, 15.3% y 3.6% de las causas tropicales de fiebre, respectivamente, tras descartar la malaria (datos extraídos a partir del metaanálisis previamente descrito).<sup>9,11,237</sup> Algunos de los factores predictores de infección por *S. typhi* o *S. paratyphi* son haber realizado un viaje al Sudeste Asiático (aOR 21.6-25.0), presentar esplenomegalia (aOR 17.7) o presentar dolor abdominal (aOR 7.6).<sup>9</sup>

Los principales rickettsiales causantes de fiebre en viajeros son las *Rickettsia* spp. (fiebres manchadas y fiebres tíficas), *Orientia tsutsugamushi* (fiebre de los matorrales) y *Anaplasma phagocytophilum*.<sup>15</sup> Las infecciones por *Rickettsia* spp. son la segunda causa de fiebre en viajeros que regresan de África subsahariana, después de la malaria. Por ello, viajar a África subsahariana se ha considerado un factor de riesgo de infección por *Rickettsia* spp. (aOR 7.7).<sup>9,238</sup> Otros factores predictores de infecciones por *Rickettsia* spp. son la presencia de mancha negra (aOR 43.7-61.3), el antecedente de mordedura de garrapata (aOR 7.4) o la presencia de rash (aOR 7.1).<sup>9,15</sup> La mayoría de estos casos son debidos a *R. africae*, que suele presentarse con un cuadro clínico muy sugestivo (fiebre, rash, manchas negras que pueden ser múltiples, en pacientes con factores de exposición bien definidos como safaris).<sup>105</sup> Sin embargo, se estima que más de la mitad de infecciones por rickettsiales no se diagnostican en la práctica clínica (especialmente cuando no presentan factores de riesgo clásicos como la mancha negra o si no provienen de África subsahariana), tal y como se observó en un estudio de viajeros holandeses con fiebre en el que el análisis retrospectivo de la muestra de suero mostró que el 69% de las rickettsiales no habían sido diagnosticados y que el 44% no habían recibido un tratamiento adecuado.<sup>15,239</sup>

Los principales factores predictores de leptospirosis son el contacto previo con agua dulce (aOR 6.6), hiperemia conjuntival (aOR 6.2) y la elevación de PCR (aOR 6.1).<sup>15</sup> Otras causas bacterianas de fiebre importada indiferenciada son: melioidosis (*Burkholderia pseudomallei*), fiebre Q (*Coxiella burnetii*), borreliosis (*Borrelia recurrentis*, *B. miyamotoi*, *B. burgdorferi*), bartonelosis (*Bartonella henselae*, *B. quintana*, *B. bacilliformis*), brucelosis (*Brucella* spp.), tularemia (*Francisella tularensis*), entre otras.<sup>9,11,15,27,237</sup> **(Tabla 1-B)**

A pesar de que existen datos epidemiológicos y signos clínicos sugestivos de algunas de estas entidades, muchas de ellas se presentan como fiebres indiferenciadas. La presentación clínica inespecífica, junto con la ausencia de buenas pruebas diagnósticas que permitan un diagnóstico rápido y la potencial gravedad de algunas de estas entidades, justifica la necesidad de plantear el uso de antibióticos empíricos en estos pacientes. Por ello, ante la sospecha de una causa bacteriana en un viajero con fiebre indiferenciada, la mayoría de guías internacionales recomienda el uso de antibióticos empíricos sin esperar a tener resultados microbiológicos.<sup>9,11,15,27,237</sup> Antes de iniciar dicho tratamiento, se recomienda recoger todas las muestras microbiológicas necesarias para un diagnóstico etiológico, especialmente cultivos bacterianos de sangre, heces u otras muestras biológicas.

En pacientes clínicamente estables sin criterios de gravedad ni comorbilidades y con sospecha de una causa no-bacteriana de la fiebre, se puede optar por un manejo ambulatorio y no iniciar un tratamiento antibiótico empírico, siempre y cuando se pueda asegurar un seguimiento estrecho (preferiblemente por servicios especializados). Sin embargo, en pacientes ambulatorios sin una sospecha diagnóstica clara de la fiebre o con sospecha de causa bacteriana de la misma, es prudente iniciar un tratamiento antibiótico empírico a la espera de resultados microbiológicos. Aunque en algunos casos pueden comportarse como fiebre autolimitadas, las principales causas bacterianas de fiebre importada no-malárica (fiebre tifoidea, rickettsiales y *Leptospira* spp.) pueden presentar evoluciones rápidamente progresivas con mortalidades estimadas de hasta 2.5% (fiebre tifoidea), 22.9-33.0% (fiebre de las montañas Rocosas, tifus de los matorrales) o del 14.9-39.7% (leptospirosis en fase icterica).<sup>237,240-242</sup> El retraso en el inicio de tratamiento antibiótico se ha asociado a un aumento del riesgo de progresión a enfermedad grave, fallo multiorgánico e incluso muerte (22.9% vs 6.5% en fiebre de las montañas rocosas).<sup>240-242</sup>

### **¿Qué antibióticos deben incluirse para el tratamiento antibiótico empírico del paciente con fiebre importada?**

Para la elección del régimen antibiótico adecuado deben tenerse en cuenta la sospecha diagnóstica según las infecciones endémicas de cada región, así como el patrón de resistencias antimicrobianas locales de la zona de viaje. En un estudio multicéntrico de cohortes prospectivas, se objetivó que el 30.5% de los viajeros con fiebres no-maláricas presentaban infecciones por microorganismos tratables con doxiciclina.<sup>15</sup> En el mismo estudio, los pacientes sin diagnóstico inicial tratados empíricamente con doxiciclina presentaron una menor duración de fiebre (0.5 días vs 3 días,  $p < 0.001$ ).<sup>15</sup> Tras la identificación de factores de riesgo, los autores sugieren que debería considerarse el tratamiento empírico con doxiciclina en viajeros con fiebre y tests de malaria y dengue negativos (si se dispone de ellos), especialmente si los pacientes presentan alguno de los siguientes factores: factores de riesgo de infecciones por *Rickettsia* spp. (mancha negra, mordedura de garrapata), signos clínicos de gravedad y/o ausencia de signos sugestivos de dengue (dolor retro-orbitario, neutropenia)<sup>15</sup>. La doxiciclina es el tratamiento de elección para rickettsiales y resulta efectivo para *Leptospira* spp., pero no para fiebre tifoidea, por lo que en general se recomienda su combinación con una cefalosporina de 3ª generación de forma empírica (oral o parenteral).<sup>15,243-247</sup>

La azitromicina oral es efectiva para el tratamiento de fiebre tifoidea no complicada, leptospirosis, diarrea del viajero y algunos rickettsiales (aunque no o en menor medida que la doxiciclina para anaplasmosis, fiebre Q o tifus murino), por lo que se considera una alternativa de tratamiento empírico en pacientes ambulatorios sin signos de alarma y con baja sospecha de tifus murino o de infección por microorganismos resistentes.<sup>15,243-247</sup>

El tratamiento antibiótico empírico recomendable para pacientes que presenten criterios clínicos de gravedad o que requieran ingreso hospitalario consiste en una cefalosporina de 3ª generación intravenosa y doxiciclina. En un estudio prospectivo multicéntrico de viajeros con fiebres no-maláricas realizado en Europa, se objetivó que la combinación de ceftriaxona y doxiciclina supuso un tratamiento adecuado para el 96.9% de los pacientes con infecciones bacterianas, dejando solamente 4/129 pacientes tratados de forma incorrecta.<sup>15</sup> Sin embargo, ante la sospecha de melioidosis (infección por *Burkholderia pseudomallei*), la cefalosporina de 3ª generación debería modificarse por otros antibióticos de más amplio espectro<sup>252</sup> Otras situaciones en las que debe plantearse ampliar el espectro antibiótico son: (i) pacientes con criterios de sepsis/shock séptico guiándose por los protocolos locales del centro, (ii) sospecha de fiebre tifoidea extremadamente resistente (XDR, *extensively drug-resistant*) en viajeros que regresan de Asia / Sudeste asiático (sobre todo Pakistán, Irak, India o Bangladesh) (iii) pacientes graves con factores de riesgo o colonización por enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) o carbapenemasas.<sup>138,237,249,250</sup> (ver pregunta 5.5)

### **¿Cuál debe ser la duración del tratamiento antibiótico empírico en pacientes con fiebre importada?**

El tratamiento empírico debe modificarse consecuentemente una vez conseguido un diagnóstico etiológico definitivo. Sin embargo, en muchas ocasiones los pacientes con fiebre importada mejoran sin haberse llegado a dicho diagnóstico. Existe poca evidencia sobre la duración de tratamiento antibiótico empírico en viajeros con fiebre importada, pero se acepta que la mayoría de causas bacterianas de fiebre importada, así como la mayoría de infecciones bacterianas convencionales (celulitis, infección urinaria no complicada, neumonía), no requieren cursos de antibióticos superiores a los 7 días.<sup>243,251-253</sup> Por lo que en general, ante la ausencia de diagnóstico microbiológico, si el paciente presenta una buena evolución clínica se recomienda no extender el tratamiento antibiótico más allá de los 7 días. En caso de sospecha clínica de fiebre Q, se recomienda alargar el tratamiento con doxiciclina 14 días.

### **Recomendaciones:**

- ⇒ Se recomienda siempre que sea posible recoger todas las muestras microbiológicas necesarias para un diagnóstico etiológico antes de iniciar un tratamiento empírico (A-III)

- ⇒ En pacientes clínicamente estables con fiebres indiferenciadas no-maláricas sin criterios de gravedad ni comorbilidades y con sospecha de una causa no-bacteriana de la fiebre, se puede optar por un manejo ambulatorio y no iniciar un tratamiento antibiótico empírico, siempre y cuando se pueda asegurar un seguimiento estrecho. **(B-III)**
  
- ⇒ En pacientes ambulatorios con fiebre indiferenciada no-malárica, sin una sospecha diagnóstica clara de la fiebre o con sospecha de infección bacteriana (idealmente tras haber descartado dengue de forma urgente), es prudente iniciar un tratamiento antibiótico empírico. **(A-II)** con una cefalosporina de 3º generación oral + doxiciclina (100mg/12h) **(A-II)** o azitromicina (500mg/día) **(A-II)**
  
- ⇒ En los pacientes con fiebres indiferenciadas no-maláricas sin diagnóstico (idealmente tras haber descartado dengue de forma urgente) que requieran ingreso, está indicado el tratamiento antibiótico empírico con una cefalosporina de 3ª generación (ceftriaxona 1-2g/día) + doxiciclina (100mg/12h) **(A-II)**
  
- ⇒ El uso de antibioterapia de amplio espectro debe considerarse en pacientes con sospecha de infecciones por microorganismos resistentes (fiebre tifoidea XDR, melioidosis, enterobacterias BLEE), especialmente prevalentes en Asia y sudeste asiático **(A-II)**. En pacientes con sepsis o shock séptico también debe valorarse ampliar espectro antibiótico teniendo en cuenta la epidemiología local y los protocolos de cada centro **(A-II)**.
  
- ⇒ Ante la ausencia de diagnóstico etiológico si se presenta buena evolución clínica, se recomienda no extender el tratamiento antibiótico empírico más allá de los 7 días **(A-II)**. Si la sospecha diagnóstica es de fiebre Q, el tratamiento con doxiciclina deberá prolongarse al menos hasta los 14 días **(A-II)**.

### **Pregunta 5.3. ¿Hay que iniciar tratamiento antimicrobiano en el paciente con fiebre importada persistente (>7 días)?**

Existe poca información en la literatura sobre frecuencia y causas de fiebre prolongada en viajeros y tampoco hay una definición homogénea. En un metaanálisis reciente de causas de fiebre en viajeros, la fiebre de origen desconocido supuso el 17.8% de todos los casos febriles, pero no hay información sobre aquellos con fiebre prolongada<sup>9</sup>.

Las guías canadienses señalan que las causas de fiebre de más de 7 días de duración más frecuentes son malaria y fiebre tifoidea que, a diferencia del dengue, en ausencia de un diagnóstico y tratamiento adecuado pueden progresar como fiebre persistente. Otras causas de fiebre persistente son las infecciones por *Rickettsia* spp., las hepatitis virales y la leptospirosis cuando la fiebre dura 7-21 días y la tuberculosis, el virus de hepatitis B y la endocarditis bacteriana cuando dura más de 21 días. Causas menos frecuentes de fiebre de más de 7 días de duración son la infección por VIH, la fiebre Q y la brucelosis<sup>254</sup>. Una revisión sobre el manejo de fiebre importada recomienda considerar en casos de fiebre prolongada como posibilidades la fiebre tifoidea, la endocarditis (solicitando ecocardiograma), tuberculosis, brucelosis, leishmaniasis visceral, fiebre Q, abscesos y causas no infecciosas<sup>12</sup>.

En un estudio prospectivo multicéntrico, el porcentaje de los pacientes con fiebre en los días 3 y 7 después de la visita inicial fue 23.2% y 6.7% en el grupo de fiebre indeterminada<sup>11</sup>. Después de 28 días de seguimiento, 8/723 (1.1%) pacientes todavía tenían fiebre y presentaban enfermedades infecciosas (melioidosis, histoplasmosis, sarampión) y no infecciosas (tumor neuroendocrino, síndrome hemofagocítico síndrome) y en 3/8 no se diagnosticó la causa<sup>11</sup>.

En niños con fiebre prolongada tras el regreso de un viaje la malaria y la fiebre tifoidea son también las primeras etiologías que deben excluirse. Las causas de fiebre persistente en niños no están bien estudiadas y la información se extrapola de las causas de fiebre de origen desconocido en niños en países en vías de desarrollo, siendo en ese sentido las más frecuentes la brucelosis, tuberculosis y la fiebre tifoidea dentro de las bacterianas, el virus de Epstein Barr dentro de las víricas y la leishmaniasis visceral dentro de las parasitarias<sup>255</sup>.

El tratamiento empírico de pacientes con sospecha de infecciones potencialmente mortales debe ser guiado por el cuadro clínico y la probable exposición. Si existe una sospecha de fiebre tifoidea ésta debe tratarse empíricamente<sup>7</sup>. Una cefalosporina de tercera generación como la ceftriaxona se usa comúnmente como terapia empírica. Esto es extremadamente efectivo en el tratamiento de varias infecciones bacterianas tropicales comunes incluyendo fiebre tifoidea y paratifoidea, cólera, disentería bacilar, meningitis bacteriana y también neumonía adquirida en la comunidad, sin embargo, la resistencia está surgiendo en los tres primeros. En estudios reciente sobre susceptibilidad de *S. typhi* y *S. paratyphi*, las cefalosporinas de 3ª generación y la azitromicina siguen siendo opciones apropiadas para el tratamiento empírico de la fiebre tifoidea en la mayoría de los viajeros que regresan desde países endémicos, excepto de Pakistán e Irak, donde la XDR representa un riesgo significativo<sup>249,256,257</sup>. Un

ensayo clínico en Nepal señala un menor tiempo a resolución de la fiebre cuando se usa terapia combinada con cefalosporina y azitromicina<sup>258</sup>.

Si se sospecha sepsis grave, se deben seguir las directrices locales y nacionales de antibioterapia<sup>10</sup>, con modificaciones para cualquier diferencia en la prevalencia de la resistencia a los antimicrobianos en la ubicación geográfica visitada<sup>12</sup>.

Se debe considerar el tratamiento empírico con doxiciclina en casos sospechosos de infecciones por *Rickettsia* spp., tifus de las malezas o fiebre Q que son causa de fiebre de origen desconocido en viajeros, particularmente en casos graves o si ha fallado un tratamiento con beta-lactámicos<sup>11,259,260</sup>. Además de estos, también es eficaz contra leptospirosis, patógenos atípicos que causan neumonía (incluyendo *Chlamydophila*, *Legionella* y *Mycoplasma*), brucelosis, diarrea bacteriana aguda (incluyendo cólera y *Shigella*) y como fármaco asociado al artesunato en la malaria grave<sup>234</sup>.

El tratamiento antibiótico empírico recomendable para pacientes que presenten criterios clínicos de gravedad o que requieran ingreso hospitalario consiste en una cefalosporina de 3ª generación intravenosa y doxiciclina. Las infecciones por rickettsiales suelen responder al tratamiento con doxiciclina a las 24-48 horas. La falta de respuesta clínica 48-72h tras haber iniciado un tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro (como cefalosporina de 3ª generación y doxiciclina) obliga a plantear el diagnóstico diferencial de infecciones bacterianas que presentan defervescencia tardía (fiebre tifoidea), infecciones por microorganismos resistentes (SARM, BLEE/carbapenemasas, melioidosis), infecciones víricas (arbovirus, virus respiratorios como Influenza o SARS-CoV-2, virus de FVH, mononucleosis, hantavirus, VIH), micosis endémicas (como la histoplasmosis), infecciones parasitarias (esquistosomiasis aguda, malaria, especialmente por especies de *Plasmodium* no-falciparum, absceso amebiano, *Leishmania* spp.) o infecciones por micobacterias<sup>6,11,139</sup>. **(Figura 2-D)**

La adición de antivirales o antiprotozoarios apropiados al régimen empírico puede ser necesaria para síndromes específicos en ciertos pacientes. A pesar de la controversia sobre su eficacia en la fiebre de Lassa, la ribavirina ha sido un tratamiento ampliamente aceptado para dicha enfermedad y debe considerarse para el tratamiento empírico de algunas FVH.<sup>261</sup> A pesar de no haber ensayos clínicos, hay evidencias in vitro o de casos publicados aislados que sugieren posible eficacia de algunos tratamientos antivirales en otras fiebres hemorrágicas: particularmente en combinación con favipirivir y existe también alguna evidencia de que puede ser útil en la fiebre hemorrágica de Crimea Congo, hantavirus y las infecciones por el virus del Valle del Rift<sup>234,261,262</sup>. Remdesivir podría ser útil en casos de fiebre hemorrágica de Marburg.<sup>263</sup>

Los medicamentos antiprotozoarios específicos pueden ser útiles en infecciones específicas como esquistosomiasis, leishmaniasis o tripanosomiasis que no están cubiertas por la terapia empírica inicial. Según la sospecha, el régimen empírico también puede incluir antifúngicos para cubrir micosis endémicas, sobre todo en pacientes críticos<sup>234</sup>.

Los pacientes en los que se inicia un tratamiento empírico requieren vigilancia clínica estrecha hasta tener un diagnóstico y tratamiento definitivo o hasta la mejoría clínica

objetiva. Antes de iniciar un tratamiento empírico se deben recoger todas las muestras necesarias para el diagnóstico microbiológico<sup>254</sup>.

### **Recomendaciones:**

- ⇒ En viajeros con fiebre importada persistente (>7 días) se recomienda una anamnesis y exploración física exhaustiva y un estudio diagnóstico minucioso dirigido a patología importada tropical, patología infecciosa cosmopolita y patología no infecciosa, teniendo en cuenta el área visitada y las probables exposiciones (**A-III**).
- ⇒ En viajeros con fiebre importada indiferenciada persistente (>7 días) en los que se ha descartado malaria se recomienda comenzar un tratamiento antibiótico empírico con una cefalosporina de tercera generación y doxiciclina si no se ha iniciado en los días previos (**A-II**). Si se sospecha melioidosis, la ceftriaxona debe ser reemplazada por antibioterapia de más amplio espectro (**A-II**). En casos de sepsis grave adquirida en la comunidad se deben tener en cuenta los protocolos locales considerando usar un antibiótico con cobertura de BLEE especialmente si el paciente ha viajado a un área donde la BLEE es altamente prevalente, como el sur o sudeste de Asia (**A-II**).
- ⇒ Ante la falta de respuesta clínica 48-72h tras haber iniciado un tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro debe plantearse las siguientes posibilidades: infecciones bacterianas que presentan defervescencia tardía (fiebre tifoidea), melioidosis, infecciones por microorganismos resistentes, infecciones no bacterianas (víricas, parasitarias o micosis endémicas) o tuberculosis. (**A-III**)
- ⇒ Otros tratamientos antivirales, antifúngicos o antiparasitarios deben guiarse por la sospecha clínica, pero puede ser necesario su uso empírico en pacientes graves (**A-III**)

#### **PREGUNTA 5.4. ¿Cuál es la pauta antimicrobiana más recomendable en un paciente crítico o con criterios de gravedad con fiebre importada?**

El tratamiento antibiótico empírico recomendable para pacientes que presenten criterios clínicos de gravedad o que requieran ingreso hospitalario consiste en una cefalosporina de 3ª generación intravenosa y doxiciclina. Esta combinación demostró ser activa frente al 96.9% de los pacientes con infecciones bacterianas importadas, en un estudio prospectivo multicéntrico.<sup>15</sup> Esta combinación no requiere ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal o fallo multiorgánico y puede usarse junto con el tratamiento con artesunato en casos de malaria grave (por el potencial riesgo de sepsis asociado y el efecto antimalárico de la doxiciclina).

Un artículo sobre enfermedades tropicales en la UCI recomienda artesunato como parte del tratamiento empírico inicial en pacientes críticos que retornan o están en el trópico, junto con ceftriaxona y bien doxiciclina o azitromicina, para cubrir las enfermedades bacterianas y parasitarias potencialmente letales más frecuentes (malaria, fiebre tifoidea y paratifoidea, rickettsiosis, leptospirosis).<sup>234</sup> Sin embargo, azitromicina no es una buena alternativa a la doxiciclina para algunas infecciones importadas como anaplasmosis, fiebre Q o tifus murino.<sup>10,230,243</sup>

Varios autores recomiendan, ampliar el espectro antibiótico en el caso de pacientes sépticos o con shock séptico, sustituyendo la cefalosporina de 3ª generación por carbapenémicos o beta-lactámicos con inhibidores de beta-lactamasa con actividad frente a *Pseudomonas* spp., BLEE o carbapenemasas.<sup>262,264,265</sup>

Otras situaciones en las que debe plantearse ampliar el espectro antibiótico son: (i) sospecha de melioidosis (infección por *Burkholderia pseudomallei*) (ii) sospecha de fiebre tifoidea XDR en viajeros que regresan de Asia / Sudeste asiático (sobretudo Pakistán, Irak, India o Bangladesh) (iii) pacientes graves con factores de riesgo para colonización por enterobacterias productoras de BLEE o carbapenemasas.<sup>139,248-250</sup>(ver preguntas 5.5 y 5.6)

Para la elección del antibiótico adecuado deben tenerse en cuenta tanto los riesgos de exposición del viaje como la epidemiología local y los protocolos del centro hospitalario (infecciones no relacionadas con el viaje).

#### **Recomendaciones:**

- ⇒ Ante un paciente crítico o con criterios de gravedad que presente fiebre importada sin una sospecha clara de la causa de la fiebre (o en el que no se pueda obtener un diagnóstico etiológico rápido) se recomienda iniciar un tratamiento empírico que incluya artesunato (para personas procedentes de áreas endémicas, especialmente África subsahariana) y un régimen antibiótico de amplio espectro que incluya doxiciclina 100mg/12h y un beta-lactámico de amplio espectro o carbapenémico, teniendo en cuenta los antecedentes de exposición durante el viaje y la epidemiología local de cada centro (**A-III**).

⇒ El uso de carbapenémicos debe considerarse especialmente en pacientes con sospecha de infecciones por microorganismos resistentes (fiebre tifoidea XDR, melioidosis, enterobacterias BLEE), especialmente prevalentes en Asia y sudeste asiático (**A-II**). En pacientes con sepsis o shock séptico también debe valorarse ampliar espectro antibiótico teniendo en cuenta la epidemiología local y los protocolos de cada centro (**A-II**)

### **PREGUNTA 5.5. ¿Debe realizarse un cribado de microorganismos multi-resistentes al viajero que regresa con fiebre y requiere ingreso hospitalario?**

La resistencia antimicrobiana es un problema de salud pública mundial. Las tasas de prevalencia de gérmenes multirresistentes (GMR) están en aumento progresivo. Como muestra, la prevalencia de individuos sanos colonizados por *Escherichia coli* productora de BLEE pasó del 2.6% en 2003-2005 al 21.1% en 2015-2018<sup>266</sup>. Aunque el uso generalizado de antibioterapia, tanto en el sector sanitario como en agricultura o ganadería, se considera el factor principal para su aparición, en las últimas décadas se han publicado numerosos estudios que sitúan a los viajes internacionales como uno de los factores de riesgo para su adquisición y diseminación.

Los estudios de prevalencia más recientes, con un mayor número de viajeros incluidos y metodológicamente más adecuados (diseño prospectivo, estudio de colonización previo al viaje...) se han centrado en el estudio de adquisición de enterobacterias multiresistentes y muestran una tasa aproximada de colonización por enterobacterias BLEE (fundamentalmente *E. coli*) tras el viaje del 30% (21-51%)<sup>267-271</sup>. Las tasas globales de colonización por enterobacterias resistente a carbapenemas (ERC) comunicada en viajeros es actualmente baja (0-3%)<sup>267-269</sup>. Los porcentajes de colonización por GMR aumentan en estudios que incluyen únicamente pacientes hospitalizados durante el viaje<sup>272,273</sup>. En un estudio retrospectivo realizado en Finlandia en pacientes con traslados interhospitalarios las tasas de ERC llegaban al 7.3% en pacientes procedentes de Asia y al 10.5% en los procedentes del norte de África y Oriente Medio<sup>273</sup>.

Las tasas de colonización varían ampliamente en función del área geográfica visitada (dentro de las mismas áreas también existen diferencias sensibles entre países)<sup>267-271</sup>. Los mayores porcentajes de colonización se comunican invariablemente en Asia del sur (especialmente India) (45-88%). Le siguen en orden de prevalencia: Sudeste Asiático (18-67%), África y Oriente Medio (12-45%) y Latinoamérica (hasta el 33%). Europa (12%) y Norteamérica (9%) son las zonas que presentan las tasas más bajas. Un estudio que incluyó únicamente a viajeros con destino al continente africano<sup>274</sup> mostró una muy importante variabilidad en las tasas de colonización entre áreas (Norte: 43%, Centro: 26,7%, Oeste: 16%, Este: 10%, Sur: 6.9%). Hallazgos similares se han comunicado entre países de Latinoamérica<sup>275</sup> o en otro estudio que incluyó únicamente a viajeros con una hospitalización reciente en países europeos (Este: 25%, Sur y Oeste: 12% y Norte 9%)<sup>276</sup>.

Aparte del país de destino y el antecedente de hospitalización, otros factores de riesgo para la adquisición de enterobacterias BLEE durante un viaje internacional son el uso de antibioterapia y la aparición de diarrea del viajero<sup>250,268,269,277</sup>.

Los trabajos que incluyen seguimientos longitudinales del estado de portador muestran unas tasas de persistencia del 6-25% a los 6 meses y 0-11% a los 12 meses<sup>267,268,275,278</sup>.

Los estudios de colonización tras viajes internacionales se han focalizado en los GMR Gram negativos, existiendo una escasez de estudios prospectivos que evalúen el riesgo de adquisición de GMR Gram positivos. Las tasas de colonización por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) se sitúan entre 1.2-4.1% en varios estudios

retrospectivos<sup>272,273,276</sup> en los que se incluyen únicamente viajeros con hospitalizaciones (algunos de ellos realizados en pacientes con repatriaciones por enfermedad médica que motivaba ingreso en el extranjero). Nuevamente existen diferencias notables entre las regiones donde Latinoamérica o el continente africano alcanzan tasas de hasta el 13% y 10% respectivamente. El riesgo de adquisición de SARM en viajeros sanos muestra tasas aún menores tanto en estudios retrospectivos<sup>279</sup>, con cifras que varían desde un 0.1/millón de viajeros en aquellos procedentes de países nórdicos a 59.4/millón de viajeros en procedentes del norte de África y Oriente Medio, como en un estudio prospectivo<sup>280</sup> realizado en Alemania en el que solo uno de los 196 viajeros incluidos presentó un exudado nasal positivo para SARM al regreso del mismo. Los autores concluyen que el riesgo de colonización por SARM es bajo en viajeros sanos, hallazgo que iría en consonancia con estudios epidemiológicos recientes<sup>281</sup> que describen una tendencia descendente a nivel global de su aislamiento.

A finales de 2016 se detectó en Pakistán un brote de fiebre tifoidea extremadamente resistente (resistencia a ampicilina, cefalosporinas, fluoroquinolonas y trimetoprim-sulfametoxazol)<sup>282</sup>. Esta cepa se extendió rápidamente por el país convirtiéndose en poco tiempo en la cepa predominante suponiendo más del 70% de los aislamientos y mostrando una mayor morbimortalidad respecto a las previas<sup>283</sup>. Los datos del Instituto Nacional de Salud de Pakistán<sup>284</sup> reflejan un importante descenso de casos (más del 60%) en 2020 respecto al año previo, aunque continúa siendo un importante problema de salud pública con más de 2500 casos declarados en dicho año. Relacionados con este brote, se han comunicado desde entonces casos importados en viajeros en Europa (España, Reino Unido, Italia, Noruega, Dinamarca), Australia, Canadá o Estados Unidos<sup>285</sup>. Aparte del brote referido, se han comunicado en los últimos años cepas de *Salmonella typhi/paratyphi* resistentes a ceftriaxona (con diferentes patrones de resistencia para el resto de antibióticos) en otros países como India, Bangladesh, Irak, Tailandia, Singapur o Filipinas<sup>256,287</sup>. Recientemente se han comunicado casos de fiebre tifoidea XDR de transmisión autóctona en Estados Unidos y Pekín, genéticamente indistinguibles de la cepa originaria de Pakistán<sup>286,287</sup>.

*Burkholderia pseudomallei* es un bacilo gram negativo causante de la melioidosis. Aunque suele manifestarse habitualmente con afectación pulmonar (51%), hasta en un 15% de los casos lo hace sin foco clínico evidente. Asia del sur, sudeste asiático, y el norte de Australia son las zonas donde la enfermedad es altamente endémica y en las que la melioidosis es una causa frecuente de shock séptico comunitario. Otros países y áreas en los que se han comunicado casos, aunque más esporádicos, han sido: sur de China, Hong Kong, islas del Pacífico, Papúa Nueva Guinea, Irán, Egipto, Burkina, Madagascar, Nigeria, Gambia, Kenia, Uganda, Chad, Sierra Leona o Sudáfrica; también en México, América central, islas del Caribe (Martinica, Guadalupe), Colombia o norte de Brasil. Este microorganismo presenta una alta resistencia intrínseca a múltiples antibióticos que dificulta su manejo clínico. Ceftazidima y los carbapenémicos (excepto ertapenem) son los fármacos utilizados en la fase intensiva inicial de tratamiento, que debe completarse con una pauta oral prolongada (3-6 meses) de trimetoprim-sulfametoxazol<sup>248</sup>.

Existen numerosos documentos y guías publicados tanto por agencias internacionales (OMS, CDC, ECDC), sociedades científicas (ESCMID), como por organismos nacionales, que

emiten recomendaciones sobre el cribado de GMR en viajeros internacionales. La mayoría se centran en la prevención y control de la transmisión de ERC en el medio hospitalario, aunque muchas hacen extensivas estas recomendaciones al resto de enterobacterias multiresistentes<sup>288-295</sup>. Las recomendaciones sobre el cribado para microorganismos Gram positivos son más escasas<sup>296</sup>.

Tanto los ECDC (2011, 2014, 2017), como los CDC (2015) y la OMS (2017) recomiendan el cribado en individuos con un episodio de hospitalización (estancia mayor a 24 horas) durante el viaje, independientemente del país visitado (la guía de la OMS es la única que especifica la realización del cribado en zonas de alto riesgo), y el aislamiento preventivo hasta disponer del resultado. Los CDC y ECDC establecen como periodo recomendado para la realización del cribado los 12 meses posteriores al viaje. En viajeros sanos los ECDC recomiendan individualizar la necesidad del mismo<sup>288-290</sup>.

Las guías nacionales más recientes consultadas (Canadá, Francia e Irlanda 2019; Escocia 2020)<sup>292-294</sup> establecen recomendaciones similares en viajeros con el antecedente de hospitalización en el extranjero. La guía canadiense recomienda, además, realizar el cribado en el caso de viaje a India o Asia, aunque no haya habido contacto con el sistema sanitario durante el mismo. La guía francesa recomienda individualizar en el caso de estancias prolongadas (más de 3 meses) en algún país extranjero. Tanto los documentos de Canadá (2013), Dinamarca (2016) o Escocia (2020) establecen recomendaciones de cribado para el SARM para los mismos supuestos que la para las enterobacterias multiresistentes<sup>295-297</sup>.

Dado que la epidemiología de los patógenos multirresistentes está en constante cambio y puede variar rápidamente, es recomendable consultar información actualizada previo a la toma de cualquier decisión clínica en este sentido. Se dispone recientemente de la herramienta online de acceso libre <https://epi-net.eu/travel-tool/overview/> que ofrece una actualización periódica tanto de estudios de prevalencia de GMR a nivel mundial como de prevalencia de colonizaciones de GMR en viajeros internacionales a diferentes destinos. Igualmente ofrece indicaciones sobre las recomendaciones de cribado basadas en guías nacionales e internacionales<sup>298</sup>.

### **Recomendaciones:**

- ⇒ Se recomienda el cribado de colonización por microorganismos multirresistentes en pacientes que hayan realizado un viaje internacional en los 12 meses previos durante el que precisaran una hospitalización, independientemente de la zona visitada. También en aquellos con consumo de antibioterapia o con desarrollo de un cuadro diarreico durante el mismo **(A-II)**.
- ⇒ Se recomienda el cribado de colonización por microorganismos multirresistentes en pacientes que hayan realizado un viaje internacional a zonas de alta prevalencia (Asia del sur<sup>1</sup> y Sudeste asiático<sup>2</sup>) en los 12 meses previos, aunque no tuvieran contacto alguno con el sistema sanitario durante el mismo ni otros factores de

riesgo clínicos. **(B-II)**.

- ⇒ Hasta tener los resultados del cribado, si la logística del centro lo permite, se recomienda que estos pacientes se manejen con precauciones de aislamiento de contacto **(B-II)**.

**PREGUNTA 5.6. ¿Cuándo debe contemplarse la cobertura antibiótica para microorganismos multi-resistentes de forma empírica en el manejo de la fiebre importada?**

Aunque un porcentaje no despreciable de viajeros (variable según la zona visitada y otros factores de riesgo ya comentados) puede colonizarse por enterobacterias BLEE durante el mismo, la gran mayoría se mantendrán asintomáticos y no desarrollarán infecciones graves por este tipo de microorganismos<sup>277</sup>. Como muestra, en un seguimiento prospectivo durante 12 meses en 90 viajeros con colonización por enterobacterias BLEE a su regreso<sup>299</sup>, ninguno desarrolló ninguna infección por este tipo de microorganismo. En otro estudio que analizó a 191 pacientes hospitalizados con el antecedente de un viaje internacional en el último año, de los 23 individuos colonizados enterobacterias BLEE únicamente 5 (4 infecciones del tracto urinario y 1 bacteriemia) presentaron una infección asociada<sup>300</sup>. La persistencia de la colonización disminuye sensiblemente en los primeros meses tras el regreso (6-25% a los 6 meses) lo que hace disminuir sustancialmente el riesgo de infección asociada.

Las evidencias sobre el impacto clínico de la colonización de otros gérmenes multiresistentes en viajeros son escasas. Aun así, los estudios en población general apuntan que tanto la colonización por ERC como por SARM podrían tener una mayor tasa de desarrollo de infección en comparación con las enterobacterias BLEE. Estudios retrospectivos<sup>301</sup> muestran que las infecciones por ERC en individuos colonizados tienen una frecuencia no despreciable (9.5% que aumenta al 24% si se incluyen a los pacientes en los que la infección por ERC puso de manifiesto el estado de portador), aparecen de forma precoz tras el diagnóstico de portador (mediana de 15 días frente a mediana de 51 días en infecciones por otros microorganismos) y representan una proporción significativa de todos los episodios infectivos desarrollados por individuos colonizados por estos GMR (agente etiológico en el 32.3% de las infecciones diagnosticadas en los 6 meses posteriores). Una revisión sistemática de estudios observacionales comunicó una tasa de infección del 16.5% en pacientes colonizados (las localizaciones en orden descendente de frecuencia fueron: respiratoria, urinaria, bacteriemia primaria e infección de piel y partes blandas)<sup>302</sup>. La colonización por SARM aumenta significativamente el riesgo de una posterior infección por dicho microorganismo. En estudios prospectivos, hasta un 11.7% de los pacientes colonizados durante una hospitalización desarrollaron en los 180 días posteriores una infección. El aumento del riesgo de infección se mantenía durante el año posterior al alta hospitalaria<sup>303</sup>.

Las infecciones causadas por GMR se asocian a una mayor tasa de tratamientos empíricos inadecuados y, por tanto, a un aumento de morbimortalidad suponiendo un reto en el manejo clínico<sup>304</sup>. Para la adecuada selección de pacientes que deben recibir un régimen antibiótico de amplio espectro que cubra de forma adecuada estos microorganismos deben tenerse en cuenta, por un lado, los escenarios clínicos (gravedad del cuadro y factores individuales del paciente) y, por otro lado, factores epidemiológicos (que en el caso específico de los viajeros internacionales son fundamentalmente tanto el destino como los riesgos de exposición durante el viaje)<sup>305</sup>.

Como ya se ha comentado previamente, en los pacientes con fiebre indiferenciada no-malárica que requieran ingreso hospitalario para recibir tratamiento antibiótico empírico está indicado el uso de una cefalosporina de 3ª generación asociada a doxiciclina. Este régimen ha demostrado tratar de forma adecuada al 96.9% de los pacientes con infecciones bacterianas. Aun así podría ser necesario modificar este esquema en determinadas circunstancias: (a) en pacientes con viaje reciente (en los 30 días previos al inicio del cuadro) a países con alta prevalencia de *Salmonella* XDR o con resistencia a cefalosporinas (fundamentalmente Pakistán aunque también en otros países del sur y sudeste asiático como Irak, India, Bangladesh, Filipinas o Singapur) debe considerarse la adición de azitromicina o un carbapenem (este último particularmente en casos graves o con comorbilidades importantes)<sup>302,306,307</sup>; (b) en caso de viaje reciente (en los 30 días previos al inicio del cuadro) a Asia del sur, sudeste asiático o norte de Australia se debería cubrir además la posibilidad de melioidosis y el régimen debería incluir ceftazidima o un carbapenem (imipenem o meropenem)<sup>234</sup>; (c) en pacientes con ausencia de respuesta clínica a las 48-72 h tras haber iniciado un tratamiento antibiótico debe considerarse la posibilidad de una infección por GMR. Como ya se ha comentado previamente, los viajes internacionales aumentan el riesgo de colonización por enterobacterias BLEE por lo que habría que valorar su cobertura sobre todo en el caso de viaje a Asia del sur (especialmente India), sudeste asiático o norte de África y más aún si existe el antecedente de hospitalización, consumo de antibióticos o diarrea durante el viaje<sup>305</sup>; (d) Igualmente, ante el antecedente de hospitalización habría que plantear la posibilidad de ampliar la cobertura antibiótica a SARM.

Los pacientes con sepsis grave o shock séptico deben manejarse con antibioterapia de amplio espectro que debe tener en cuenta la epidemiología local y los protocolos de actuación de cada centro para una adecuada cobertura antimicrobiana de infecciones no relacionadas con el viaje. Varios documentos recuerdan además que, en pacientes críticos, siempre se debe considerar la posibilidad de una infección por microorganismos multi/extremadamente resistentes<sup>234,265,305</sup>. Ya que los viajeros internacionales pueden estar colonizados por enterobacterias BLEE hasta un año después de su regreso, en el caso de sepsis grave/shock séptico el régimen debería cubrir estos microorganismos con un carbapenem (imipenem o meropenem) como primera opción sobre todo en caso de viaje a Asia del sur (especialmente India), sudeste asiático o norte de África y más aún si existe el antecedente de hospitalización, consumo de antibióticos o diarrea durante el viaje<sup>305</sup>. Además, el uso de carbapenémicos daría una cobertura empírica adecuada tanto para cepas de *Salmonella* XDR/resistente a cefalosporinas como para melioidosis (causa frecuente de shock séptico en zonas endémicas). En pacientes con hospitalización previa durante el viaje, el régimen antibiótico empírico inicial debe incluir cobertura frente a SARM.

### **Recomendaciones:**

- ⇒ En pacientes con viaje reciente a Asia del sur<sup>1</sup> y sudeste asiático<sup>2</sup> se debe considerar la posibilidad de fiebre tifoidea XDR (fundamentalmente Pakistán) o con resistencia a cefalosporinas y utilizar empíricamente azitromicina o un

carbapenem en función de la gravedad del cuadro clínico **(A-II)**.

- ⇒ En pacientes con viaje reciente a Asia del sur<sup>1</sup> y sudeste asiático<sup>2</sup> o norte de Australia debe considerarse la posibilidad de melioidosis (sobre todo en caso de sepsis grave/shock séptico) y ante la sospecha, utilizar ceftazidima o un carbapenémico **(A-II)**.
- ⇒ Se recomienda la cobertura empírica de enterobacterias BLEE con carbapenémicos en pacientes con sepsis grave/shock séptico que hayan realizado un viaje internacional en los 12 meses previos sobre todo en el caso de viaje a Asia del sur<sup>1</sup>, especialmente India, sudeste asiático<sup>2</sup> o norte de África y más aún si existe el antecedente de hospitalización, consumo de antibióticos o diarrea durante el viaje. **(A-II)**.
- ⇒ Además, se recomienda la cobertura empírica de SARM en pacientes con sepsis grave/shock séptico que hayan tenido una hospitalización durante un viaje internacional en los 12 meses previos **(A-II)**
- ⇒ Ante la falta de respuesta clínica 48-72h tras haber iniciado un tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro debe plantearse la posibilidad de infección por microorganismos resistentes/multirresistentes (enterobacterias BLEE, enterobacterias resistentes a carbapenémicos (ERC), SARM, fiebre tifoidea XDR o melioidosis) **(A-III)**

## **BLOQUE 6: DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE POBLACIONES ESPECIALES**

### **PREGUNTA 6.1. ¿Qué particularidades presenta el diagnóstico de fiebre importada en embarazadas y niños?**

Las mujeres embarazadas tienen más riesgo de sufrir infecciones graves por gripe, hepatitis E, herpes simple, listeriosis, fiebre tifoidea, dengue o malaria<sup>308,309</sup>. Algunas infecciones importadas pueden afectar al feto dando lugar a pérdida fetal, bajo peso, infecciones congénitas o malformaciones<sup>308,310,311</sup>.

En embarazadas con malaria en zonas endémicas, las técnicas convencionales de diagnóstico e incluso la histología placentaria son menos sensibles que la PCR en sangre periférica y placentaria para detectar la mayoría de las infecciones por *P. falciparum*<sup>312</sup>.

En embarazadas con fiebre procedentes de zonas de riesgo resulta especialmente importante el diagnóstico de virus zika y de dengue. Virus zika puede producir malformaciones congénitas como la microcefalia y pérdida fetal. Dengue aumenta la mortalidad materna y podría asociarse a bajo peso y parto prematuro. Tal y como se ha comentado previamente, el diagnóstico se realiza por estudio molecular en sangre y orina y serología o test de IgM/antígeno<sup>310,311</sup>.

Algunas infecciones importadas como la malaria o el dengue comparten alteraciones analíticas con enfermedades obstétricas comunes como la preeclampsia o el síndrome HELLP que pueden dificultar su diagnóstico<sup>313</sup>. Los propios cambios fisiológicos del embarazo (como la hemodilución) pueden enmascarar las alteraciones analíticas de algunas infecciones como la trombopenia, leucopenia o hemoconcentración asociada con el dengue o la trombopenia de la malaria.

Las causas de fiebre importada en niños son similares a los adultos, aunque sufren más síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos o diarrea. La orientación diagnóstica en niños pequeños es más difícil porque es posible que no informen adecuadamente de los síntomas<sup>314</sup>.

Muchos pacientes jóvenes con malaria pueden presentar síntomas similares a una gastroenteritis como dolor abdominal y vómitos que pueden retrasar el diagnóstico y tratamiento<sup>315</sup>. En la fiebre tifoidea presenta una mayor mortalidad en niños pequeños y la diarrea es más frecuente lo que también dificulta el diagnóstico<sup>316</sup>. En niños, además de las causas habituales de diarrea del viajero conviene pensar en *Clostridioides difficile* ya que hasta el 3% de los casos después de un viaje se producen en menores<sup>317</sup>.

Los niños refugiados de países en conflicto la baja cobertura vacunal los hace más susceptibles a enfermedades febriles inmunoprevenibles como el sarampión, difteria, tosferina, meningococo o la poliomielitis<sup>318</sup>.

### **Recomendaciones:**

- ⇒ En embarazadas procedentes de zona malárica con fiebre y gota gruesa y/o test de diagnóstico rápido negativos, debe valorarse la realización de una prueba molecular con PCR si persiste la sospecha diagnóstica **(A-II)**.
- ⇒ En embarazadas provenientes de zonas endémicas de arbovirus con fiebre y un periodo de incubación  $\leq 14$  días, debe realizarse un estudio molecular de virus Zika y dengue en sangre y antígeno de dengue (durante los 7 primeros días de síntomas), PCR en orina de zika (entre los días 5-15 de la enfermedad) y serologías para detección de anticuerpos (a partir del día 5 de síntomas) **(A-II)**.
- ⇒ En el diagnóstico diferencial de niños viajeros o refugiados con clínica de gastroenteritis se debe tener en cuenta también la malaria, la fiebre tifoidea y la infección por *Clostridioides difficile* **(B-II)**.
- ⇒ En niños refugiados con fiebre conviene considerar con mayor frecuencia las enfermedades prevenibles con vacunas dada la baja cobertura vacunal **(B-II)**.

## **PREGUNTA 6.2. ¿Cuál es la mejor estrategia diagnóstica a aplicar en pacientes inmunodeprimidos con fiebre importada?**

Los viajeros en situaciones de inmunosupresión son cada vez más frecuentes, incluyendo la infección por el VIH, las neoplasias sólidas y hematológicas, los trasplantes de órgano sólido y hematopoyéticos, tratamientos inmunosupresores e inmunomoduladores. Estos pacientes pueden adquirir algunas infecciones que no son habituales en población inmunocompetente, o presentarlas con sintomatología diferente, más grave y con peor respuesta al tratamiento habitual. Por tanto, estos estados de inmunodepresión deben tenerse en cuenta cuando se valora a un paciente que presenta fiebre importada<sup>319-324</sup>.

Se ha visto que la malaria en pacientes inmunodeprimidos (fundamentalmente en personas con infección por el VIH con un recuento de linfocitos CD4 < 350 células/mm<sup>3</sup>) puede presentarse de manera grave en mayor proporción que en los pacientes inmunocompetentes<sup>325</sup>. También la leishmaniasis visceral está muy relacionada con estados de inmunodepresión y, aunque es endémica en nuestro territorio, se puede adquirir en otras partes del mundo<sup>326</sup>. La estrongiloidiasis puede causar cuadros graves como el síndrome de hiperinfestación o la estrongiloidiasis diseminada, alcanzando una mortalidad del 60%. Estos cuadros clínicos están claramente relacionados con estados de inmunodepresión como el tratamiento con corticoides, el trasplante de órgano y la coinfección por el HTLV-I/II<sup>327</sup>.

Las personas inmunodeprimidas con fiebre importada y síndrome diarreico tienen un diagnóstico diferencial más amplio, pudiendo presentar infecciones entéricas por *Cryptosporidium* spp, *Cystoisospora belli*, *Cyclospora cayetanensis* o microsporidios<sup>328</sup>. Algunas micosis endémicas como la histoplasmosis, la coccidioidomicosis y la paracoccidioidomicosis cursan habitualmente con afectación pulmonar, pero en pacientes inmunodeprimidos pueden cursar con formas diseminadas graves<sup>329,330</sup>. En pacientes con fiebre importada, inmunodepresión y afectación neurológica (en forma de lesiones ocupantes de espacio o meningitis), habrá que incluir en el diagnóstico diferencial los arbovirus con neurotropismo, la toxoplasmosis, la criptococosis o el linfoma cerebral.

En general el abordaje diagnóstico de la fiebre importada en pacientes inmunodeprimidos será similar al del paciente inmunocompetente, si bien habrá que tener una actitud más agresiva a nivel diagnóstico (incluidas biopsias y endoscopias) y valorar el inicio de tratamiento antibiótico empírico en función del grado de inmunodepresión, independientemente de la gravedad del cuadro. Además, en función de los síntomas acompañantes, habrá que incluir algunas pruebas diagnósticas, como sería la tinción para bacilos ácido-alcohol resistentes modificada de Kinyoun para diagnóstico de infección por coccidios entéricos en pacientes con diarrea, o pruebas específicas para la toxoplasmosis (PCR) o la criptococosis (test de antígeno, tanto en LCR como en sangre) en caso de afectación neurológica.

### **Recomendaciones:**

- ⇒ En pacientes inmunodeprimidos las infecciones importadas pueden presentar formas clínicas más graves. Ante un paciente inmunodeprimido con síndrome febril importado deben considerarse especialmente malaria, leishmaniasis, la strongiloidiasis, la tuberculosis o las micosis endémicas (**A-II**).
  
- ⇒ El abordaje diagnóstico de estos pacientes será, en general, más agresivo, que en pacientes inmunocompetentes, incluyendo el uso precoz de tratamientos empíricos de amplio espectro si el paciente presenta criterios de gravedad (**A-II**).

### **PREGUNTA 6.3. ¿Cuál es el tratamiento indicado en embarazadas, niños e inmunodeprimidos?**

Los niños, embarazadas e inmunodeprimidos son grupos de población especiales en los que puede haber una mayor susceptibilidad a determinadas patologías infecciosas o condicionar un curso clínico más grave<sup>43,67,331-335</sup>. Algunos ejemplos de ello son, mayor mortalidad y mayor riesgo de dengue grave en trasplantados renales, mayor mortalidad y evidencia de fallo orgánico en pacientes inmunosuprimidos con ehrlichiosis, mayor proporción de sepsis grave en pacientes VIH con leptospirosis, afectación orgánica grave como meningoencefalitis en pacientes inmunodeprimidos con infecciones por *Borrelia miyamotoi*, entre otros<sup>336-339</sup>. Por este motivo, en varios de los documentos consultados<sup>229,254,340-342</sup> se apunta como concepto general la necesidad mantener en estos grupos un bajo umbral a la hora de instaurar un tratamiento empírico antibiótico en caso de fiebre no diferenciada tras un viaje a zona tropical. Aun así, en ninguno de los documentos revisados se establecen recomendaciones específicas más allá de esta consideración general. Se deberá por tanto individualizar cada supuesto y tener en cuenta, en el caso de iniciar antibioterapia empírica, las contraindicaciones específicas según la edad, la teratogenicidad de la misma o las posibles interacciones farmacológicas tanto en el caso de toma de fármacos inmunosupresores como en el de fármacos antirretrovirales en personas que viven con VIH (<https://hiv-druginteractions.org/checker>). Así mismo, en pacientes inmunodeprimidos, se deben tener en cuenta causas de fiebre indiferenciada relacionadas con la inmunosupresión. En el caso de viajeros con inmunosupresiones graves (trasplantados, fármacos biológicos, VIH con niveles de CD4 inferiores a 200 células/mm<sup>3</sup>) se deben tener en cuenta diversas infecciones oportunistas, tanto de adquisición en nuestro país como importadas, que pueden cursar como fiebre indiferenciada (histoplasmosis, leishmaniosis, citomegalovirus, criptococosis, tuberculosis, *Talaromyces*...) <sup>343,344</sup>.

Históricamente el uso de las tetraciclinas se ha contraindicado en el embarazo, lactancia y en menores de 8 años por la preocupación tanto sobre su efecto en el desarrollo esquelético y la dentición (decoloración e hipoplasia del esmalte), como por casos descritos de hepatotoxicidad grave en embarazadas cuando se usaban tetraciclinas a altas dosis. Sin embargo, estudios recientes exclusivamente con doxiciclina ponen en cuestión estos hallazgos (descritos con tetraciclinas de primera generación), sobre todo durante cursos cortos de tratamiento, y muestran que los beneficios superan el riesgo cuando se trata específicamente de tratar infecciones pediátricas por Rickettsiales<sup>345,346</sup>. Revisiones sistemáticas de la literatura publicadas en 2016<sup>347,348</sup> concluyen que el fármaco se podría usar de forma segura durante el embarazo y en niños menores de ocho años con esquemas terapéuticos que no superen los 200 mg/día ni los 14 días de duración. Un reanálisis de la evidencia científica publicado en 2019<sup>349</sup> cuestiona estas conclusiones por limitaciones metodológicas (cohortes pequeñas, falta de datos sobre cumplimiento terapéutico, dosis...) recomendando su uso en esta población únicamente en el caso de no existir alternativas terapéuticas más seguras (incluyendo entre estos supuestos las infecciones por rickettsiales). Por todo esto, sociedades científicas como la American Academy of Pediatrics (AAP)<sup>350</sup> o agencias sanitarias como los CDC<sup>351</sup> recomiendan el uso de doxiciclina como primera línea de tratamiento para pacientes de todas las edades con sospecha de infecciones por rickettsiales. En el caso de embarazadas concluyen que el

esquema terapéutico habitualmente usado posiblemente no suponga un riesgo teratógeno pero que la evidencia es insuficiente para descartar completamente dicho riesgo. Aun así, las fichas técnicas tanto de la EMA/AEMPS como de la FDA<sup>352,353</sup> continúan desaconsejando su uso en este grupo poblacional. Por ello, en embarazadas y menores de 8 años con fiebre importada la doxiciclina debe reservarse como tratamiento dirigido o para el tratamiento empírico de pacientes graves con alta sospecha de infección por rickettsiales, siempre individualizando el riesgo-beneficio de cada caso.

### **Recomendaciones:**

- ⇒ En embarazadas, niños y pacientes inmunosuprimidos se debe valorar la instauración precoz de antibioterapia empírica en fiebres no diferenciadas tras un viaje internacional dada su mayor susceptibilidad a patologías infecciosas graves **(B-III)**.
- ⇒ En pacientes inmunodeprimidos se deben tener en cuenta otras causas de fiebre indiferenciada relacionadas con el tipo y grado de inmunosupresión que presenten **(A-II)**.
- ⇒ En embarazadas y menores de 8 años con fiebre importada la doxiciclina debe reservarse como tratamiento dirigido o para el tratamiento empírico de pacientes graves con alta sospecha de infección por *rickettsiales*, siempre individualizando el riesgo-beneficio de cada caso **(A-II)**.

## **BLOQUE 7: MEDIDAS DE SALUD PÚBLICA**

### **PREGUNTA 7.1. ¿Cuándo deben tomarse medidas de aislamiento en pacientes con fiebre importada?**

Una evaluación de riesgos para patógenos altamente transmisibles es un primer paso crítico en el abordaje del paciente con fiebre y antecedente de viaje, especialmente cuando se sospecha una infección potencialmente mortal. La categorización del riesgo permite tomar las precauciones apropiadas destinadas a proteger a los profesionales sanitarios, a otros pacientes, a los visitantes y a la población en general. Si bien, la mayoría de las enfermedades que pueden estar presentes en los viajeros que regresan requieren solo de la implementación de precauciones estándar (por ejemplo, paciente con malaria), algunos patógenos podrían requerir de medidas de control de infección más estrictas<sup>12</sup>. Es el caso de las FVH como el Ébola, la FHCC, la fiebre hemorrágica de Marburg y la fiebre de Lassa que deben considerarse debido a la alta mortalidad asociada y el potencial de transmisión de persona a persona con brotes relacionados con la asistencia sanitaria. El principal riesgo de transmisión nosocomial es a través de lesiones por pinchazos de agujas o salpicaduras de sangre o fluidos corporales en las membranas mucosas. Ante un caso sospechoso de FVH, el paciente debe ser aislado y deben tomarse precauciones estándar, de contacto y por gotas. El personal sanitario que presta atención médica debe usar equipo de protección personal que incluya al menos mascarilla quirúrgica, protector facial/gafas, guantes y una bata repelente de líquidos; debiendo usar protección respiratoria (FFP) durante los procedimientos que generan aerosoles (por ejemplo, durante la intubación endotraqueal)<sup>354</sup>. Es recomendable que los casos confirmados sean tratados en una unidad de atención de alto nivel (o UAAN). Asimismo, el personal de laboratorio debe ser informado de las muestras enviadas de pacientes con posible FVH para que se procesen con el nivel de bioseguridad apropiado.

Por otro lado, es destacable la importancia de la adherencia a las precauciones estándar y de contacto ante la sospecha de colonización y/o infección por microorganismos multirresistentes (fiebre tifoidea XDR, enterobacterias BLEE y carbapenemasas, SARM, entre otros), debido a que las infecciones bacterianas por microorganismos multirresistentes son una de las causas más frecuentes de fiebre importada<sup>12</sup>.

Los brotes de infecciones virales respiratorias graves durante la última década, como los relacionados con los virus de la influenza (H5N1, H7N9 y H1N1) y MERS-CoV, así como el síndrome respiratorio agudo grave (SARS), han ejemplificado el papel de los viajeros como centinelas, portadores, y transmisores de estas infecciones y la necesidad de una vigilancia continua de nuevos patógenos respiratorios. El conocimiento de los brotes actuales es esencial para la identificación temprana de casos y la reducción de los riesgos de transmisión<sup>13</sup>.

Otras infecciones más comunes, pero altamente transmisibles, como el sarampión, la varicela y la tuberculosis, también requieren una atención inmediata e implantación precoz de precauciones aéreas, especialmente en los hospitales debido a la proximidad de pacientes potencialmente vulnerables.

La necesidad de aislamiento según el mecanismo de transmisión debe evaluarse e implantarse lo antes posible para que el personal sanitario tome las medidas de protección adecuadas durante la atención sanitaria y se limite el contacto con otras personas o familiares, especialmente si son vulnerables. La necesidad de continuidad del aislamiento debe reevaluarse hasta que se confirme o se descarte la sospecha<sup>354</sup>.

Asimismo, otras medidas básicas de prevención y control, como la detección precoz, la cuarentena, el seguimiento y la observación de contactos, las medidas de distanciamiento social o la modificación de hábitos de riesgo son fundamentales para evitar los brotes epidémicos, por graves que estos sean (**Tablas 7-A y 7-B**).

### **Recomendaciones:**

- ⇒ Se recomienda la adherencia a las precauciones estándar en todos los pacientes con fiebre importada, así como a las precauciones basadas en el mecanismo de transmisión según agente causal, especialmente en aquellas enfermedades altamente transmisibles (**A-II**).
- ⇒ Las precauciones basadas en el mecanismo de transmisión según agente causal deben instaurarse siempre precozmente y ante la sospecha (**A-II**).
- ⇒ Se recomienda la adherencia a las precauciones estándar y de contacto en aquellos pacientes con fiebre importada en los que se sospeche colonización y/o infección por multirresistentes (como enterobacterias BLEE, enterobacterias resistentes a carbapenemasas, SARM o fiebre tifoidea XDR) (**A-II**).

## **PREGUNTA 7.2. ¿Qué enfermedades deben declararse a la autoridad de Salud Pública?**

Una de las funciones esenciales de la salud pública es reducir el impacto de las situaciones de emergencia o desastres, para lo cual es de suma importancia disponer de un sistema de alerta precoz y respuesta para la vigilancia y el control de enfermedades transmisibles. Los sistemas de vigilancia son una herramienta de salud pública básica y contemplan la detección y la intervención urgente en determinadas situaciones. Un elemento básico en cualquier sistema de vigilancia es precisamente la comunicación o notificación inmediata de hallazgos de interés epidemiológico desde los servicios asistenciales; y éste es el enfoque en la declaración de enfermedades de declaración obligatoria en nuestro ámbito, habiéndose conseguido una elevada sensibilidad y rapidez de respuesta<sup>355</sup>.

Así, es un requisito legal que ciertas enfermedades se notifiquen a la autoridad de salud pública para implementar las medidas de control y prevención necesarias para la protección de la salud poblacional. En España, las enfermedades de declaración obligatoria (EDO) se relacionan en el **Tabla 7-B**<sup>356,357</sup>. La declaración obligatoria se refiere a los casos nuevos de estas enfermedades y bajo sospecha clínica, y corresponde realizarla a los médicos en ejercicio, tanto del sector público como privado<sup>356</sup>.

La designación del carácter urgente de una EDO obedece a un mecanismo de alerta precoz basado en que un solo caso sospechoso de una determinada enfermedad transmisible motiva una investigación que podría detectar una alerta de salud pública, con el objetivo de garantizar la implantación precoz de las medidas de prevención y control para la protección de la salud poblacional. La relación de EDO urgentes se describe en la **Tabla 7-B**.

En España se consideran EDO urgentes las siguientes: cólera, gripe humana por un nuevo subtipo de virus, SARS-CoV-1 (en español: Síndrome Respiratorio Agudo Grave), fiebre amarilla, fiebre del Nilo occidental, fiebre hemorrágica vírica, peste, rabia, difteria, poliomielitis/parálisis flácida aguda en menores de 15 años y viruela. También deberán declararse de forma urgente otras EDO que en determinadas circunstancias podrían suponer una alerta de salud pública como un caso de tuberculosis pulmonar bacilífera multirresistente o la sospecha de un caso autóctono de arbovirus o malaria, entre otros (ver **Table 7-B**). Igualmente, la declaración de brote epidémico es obligatoria y urgente, considerándose situación epidémica o brote lo siguiente: (i) el incremento significativamente elevado de casos en relación a los valores esperados, o la simple agregación de casos de una enfermedad en un territorio y en un tiempo comprendido entre el mínimo y el máximo del período de incubación o de latencia podrá ser considerada, asimismo, indicativa; (ii) la aparición de una enfermedad, problema o riesgo para la salud en una zona hasta entonces libre de ella; (iii) la presencia de cualquier proceso relevante de intoxicación aguda colectiva, imputable a causa accidental, manipulación o consumo; o (iv) la aparición de cualquier incidencia de tipo catastrófico que afecte, o pueda afectar, a la salud de una comunidad. Además, según la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), otras EDO de carácter urgente también podrían requerir de la implantación de medidas de control y prevención de manera precoz, como

el aislamiento de los casos, el estudio de contactos y la cuarentena, o la profilaxis post-exposición, entre otras (**Tabla 7-B**)<sup>358,359</sup>.

Otras enfermedades de declaración obligatoria de carácter no urgente, aunque de especial relevancia son los casos de arbovirus importados como dengue o chikungunya. Si bien, la notificación urgente solo se define para los casos autóctonos, la notificación precoz a la autoridad de salud pública de un caso importado de arbovirus es de suma importancia en aquellas zonas con vector competente establecido y en el periodo de actividad (<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/aedes-albopictus-current-known-distribution-august-2023>).<sup>360</sup> De este modo, se asegura la pronta implantación de las medidas de prevención y control, como la búsqueda activa de casos o aquellas relacionadas con el control vectorial en la zona peridoméstica y entorno del caso, para evitar la adquisición de una enfermedad en una zona hasta entonces libre de ella.

### **Recomendaciones:**

- ⇒ Se debe notificar a la autoridad de salud pública cualquier sospecha o confirmación de enfermedad de declaración obligatoria (ver Anexo), incluyendo cualquier situación epidémica o brote que pueda suponer un riesgo para la salud poblacional (**A-II**).
- ⇒ Las enfermedades de declaración obligatoria con carácter urgente (ver Anexo), así como la situación epidémica o brote, se notificarán ante la sospecha o confirmación, por el medio más rápido posible y tan pronto se detecte su existencia (**A-II**).

**PREGUNTA 7.3. ¿Qué otras recomendaciones de salud pública deberían plantearse en un paciente con fiebre importada no-malárica en el que se decide optar por un manejo ambulatorio?**

Los virus del zika (ZIKV), dengue (DENV) y chikungunya (CHIKV) se transmiten principalmente por la picadura de mosquitos hembra del género *Aedes*, siendo el vector más competente para la transmisión *Ae. aegypti*, que en Europa se ha reestablecido en Madeira, se ha introducido de forma puntual en Fuerteventura y en la Isla de La Palma (Canarias), y está presente en el entorno del Mar Negro<sup>361</sup>. El vector *Ae. albopictus* es también competente para la transmisión de estos virus y se han descrito brotes por dengue y CHIKV en Europa<sup>362,363</sup>. Por el contrario, no se han detectado brotes de ZIKV relacionados con *Ae. albopictus* en el continente, si bien su vigilancia sigue siendo necesaria pues ha estado implicado en un brote de ZIKV de 2007 en Gabón y posiblemente en México. Las poblaciones europeas de mosquitos *Ae. albopictus* han mostrado cierta competencia para ZIKV, particularmente a temperaturas más altas en condiciones de laboratorio<sup>364</sup>, al contrario que en nuestro país<sup>365</sup>. En España, *Ae. albopictus* se encuentra en expansión y se ha establecido en Cataluña, Comunidad Valenciana, Murcia, Baleares, Andalucía, Aragón, País Vasco, Castilla-La Mancha, Extremadura y Comunidad de Madrid.<sup>360</sup> En 2018, se detectaron por primera vez casos autóctonos de dengue en nuestro país desde principios del siglo pasado. Dado el establecimiento de *Ae. albopictus* en las comunidades autónomas referidas, la transmisión autóctona a partir de casos importados de dengue y/o CHIKV, es posible y esperable en aquellas zonas con actividad del vector, generalmente en el periodo de mayo a noviembre<sup>366</sup>. Así, las medidas de protección individual de casos importados son esenciales para prevenir que el vector se infecte al alimentarse de un caso y pueda transmitir la enfermedad en una zona con actividad del vector, durante el periodo virémico. El periodo virémico difiere según el tipo de infección, siendo entre 4 y 7 días (máximo de 12 días) desde el inicio del periodo febril hasta el final del mismo en casos de infección por dengue, y desde el inicio de síntomas hasta el séptimo día (máximo de 10 días) en casos de infección por CHIKV. Por otro lado, siendo *Ae. aegypti* el vector competente en la transmisión de ZIKV y no estando establecido actualmente en nuestro país, aún podrían considerarse estas medidas de protección individual (prevención de picaduras de mosquitos) en casos de infección por ZIKV que residen en zonas donde se detecte puntualmente dicho vector durante el periodo virémico entre 3 y 5 días (máximo de 14 días) desde el inicio de los síntomas; e igualmente en las zonas donde esté establecido *Ae. albopictus* como medida de precaución, pues su competencia para transmisión de ZIKV no puede descartarse. Las medidas de protección individual incluyen principalmente (i) barreras físicas, como el uso de ropa que cubra extremidades, de color claro (evitando estampados florales o ropa oscura), uso de calcetines y calzado cubierto, evitar perfumes, jabones aromatizados o sprays capilares; así como el uso de aire acondicionado y mosquiteras en puertas y ventanas, o en su ausencia, mosquiteras para dormir tratadas con repelentes o insecticidas autorizadas; y (ii) uso de repelente a concentraciones efectivas (por ejemplo, a partir de los 2 años, DEET al 18-20%, que es efectivo frente a *Ae. albopictus* y *Ae. aegypti* entre 6-8 horas, o DEET al 45-50% en zonas de alto riesgo de transmisión, o en condiciones de altas temperaturas y humedad relativa)<sup>367</sup>.

Del mismo modo, los mosquitos del género *Aedes*, están involucrados en la transmisión de virus de la fiebre amarilla (VFA). Si bien, el ciclo urbano que involucra la transmisión de VFA entre humanos es *Ae. aegypti*, *Ae. albopictus* también puede transmitir este virus. Una cepa de *Ae. albopictus* (Houston) en los Estados Unidos ha sido reportada previamente como un vector competente para VFA, y un estudio de laboratorio que analizó la competencia vectorial a partir de la infección experimental de *Ae. albopictus* del sur de Francia halló su capacidad para transmitir el virus a través de la saliva hasta 14 días después<sup>368</sup>. Por lo tanto, los viajeros que regresan a Europa desde países donde se está produciendo un brote de fiebre amarilla (FA) podrían ser una fuente de infección para las cepas locales de *Ae. albopictus*. A pesar de la presencia de vectores competentes, el riesgo de transmisión de VFA en Europa y en España, se considera actualmente muy bajo<sup>361,369</sup>. No obstante, dado que Europa se ha enfrentado a brotes de FA en el pasado, se debe considerar el riesgo de importación de FA. Así, se asume que en un escenario de aumento de casos importados de FA en regiones templadas donde *Ae. albopictus* se ha establecido, la transmisión local es plausible<sup>370</sup> y, por tanto, las medidas de protección individual que eviten la exposición y picaduras de mosquitos en los casos importados deberán ser consideradas con el fin de evitar la introducción de una enfermedad nueva en un territorio.

Las intervenciones relacionadas con la movilización comunitaria o el empoderamiento comunitario para el control vectorial de *Aedes* son efectivas, por lo que la educación sanitaria a los pacientes con diagnóstico de infección por ZIKV, DENV, CHIKV o VFA, debe realizarse desde el ámbito asistencial<sup>371</sup>. La educación sanitaria debe dirigirse al modo de transmisión vectorial, haciendo hincapié en las medidas de protección individual ya referidas (barreras físicas y uso de repelentes) y en la vigilancia y control entomológico (por ejemplo, educar al paciente sobre la importancia de notificar a la autoridad competente la presencia de focos larvarios o mosquitos adultos en la zona donde habita o en el itinerario por donde se ha desplazado). Además, el diagnóstico precoz de otros casos en el entorno y su notificación es igualmente necesario para establecer las medidas necesarias de prevención y control de la forma más rápida posible, especialmente aquellas relacionadas con el control vectorial (investigación entomológica, lucha antivectorial en la vivienda del caso y alrededores, etc.).

Se ha descrito la transmisión de ZIKV por vía sexual, más frecuente de hombre a mujer que de mujer a hombre. Aunque se ha descrito algún caso esporádico de transmisión por dengue por vía sexual, esta vía de transmisión es prácticamente negligible y no se considera una vía de transmisión eficiente en arbovirus diferentes del ZIKV<sup>372</sup>. La infección materna por ZIKV puede causar trastornos congénitos como la microcefalia. Se desconoce el período de incubación para la transmisión sexual de ZIKV<sup>372</sup>. La mediana del intervalo serial (esto es, el tiempo entre el inicio de los síntomas en dos parejas sexuales) es de 12 días. La duración de la persistencia del ARN del ZIKV en el semen es mayor (hasta 90 días) que en el tracto genital femenino (12 días). El ZIKV se puede detectar durante períodos más prolongados mediante PCR en comparación con el cultivo viral<sup>372,373</sup>. La efectividad del uso del preservativo en la prevención de la transmisión sexual de ZIKV es comparable a la efectividad para prevenir el VIH, por lo que el riesgo de transmisión sexual de ZIKV puede reducirse mediante el uso correcto y constante de preservativos, y eliminarse mediante la abstinencia<sup>372</sup>. Se necesitan estudios adicionales para determinar si otros

métodos de barrera (p. ej., capuchón cervical, diafragma) son una protección adecuada contra la transmisión del ZIKV. Adicionalmente, se considera que la reducción de la carga del uso de condones debido a una duración más corta podría aumentar la adherencia y la aceptabilidad<sup>372</sup>.

Dados los riesgos potenciales de la infección materna por el ZIKV, que incluye la infección congénita con manifestaciones como microcefalia, muerte fetal o crecimiento intrauterino retardado, se debe realizar un seguimiento a la mujer embarazada. Se considerará la realización de ecografías fetales en serie para monitorizar la anatomía y el crecimiento del feto cada 3 o 4 semanas en mujeres embarazadas con resultados positivos o no concluyentes en la prueba de ZIKV, y se debe realizar la prueba al recién nacido<sup>374</sup>.

La transmisión sexual del virus del dengue es teóricamente posible. El ARN del dengue se ha detectado mediante RT-PCR cuantitativa en las secreciones vaginales de una mujer y en el semen de un varón hasta 18 y 37 días, respectivamente, después del inicio de la enfermedad<sup>375-377</sup>. Se han descrito en la literatura casos de dengue autóctonos con probable transmisión sexual como vínculo epidemiológico en Corea del Sur y en España. La transmisión sexual probable de dengue ocurrió en Corea del Sur en 2013. La paciente índice era una mujer que había visitado recientemente Indonesia y desarrolló dengue el día de su regreso. El paciente secundario era un hombre que no había viajado internacionalmente durante más de un año y que tuvo relaciones sexuales con la mujer el día que ella regresó desarrollando la enfermedad nueve días después. El dengue no es endémico en Corea del Sur, y la transmisión sexual se consideró la vía de infección más probable para el hombre<sup>377,378</sup>. Otro caso de dengue supuestamente adquirido por transmisión sexual ocurrió en España en 2019. Ambos pacientes eran hombres y ambos contenían la secuencia del virus del dengue en su semen. El dengue no es endémico en España, y solo uno de los dos pacientes había viajado recientemente, visitando Cuba y República Dominicana, dos países donde el dengue es endémico<sup>377-379</sup>.

El primer caso documentado de transmisión sexual de fiebre hemorrágica durante el brote de Marburg en 1967. La mujer de un paciente varón enfermó dos meses después de que el paciente se recuperara de la enfermedad, lo que se confirmó mediante la detección del antígeno del virus en el semen del paciente<sup>380</sup>. El material genético del virus del Ébola se ha detectado en el semen de sobrevivientes. Según un programa de prevención en Liberia, el 9% de estos sobrevivientes dieron positivo a la prueba de PCR en semen para el virus del Ébola persistiendo durante un año o más en el 63%<sup>381</sup>. La prueba PCR en semen no puede confirmar la presencia del virus del Ébola viable, si bien es posible que el virus del Ébola se pueda propagar a través del contacto sexual o de otro tipo a través del semen. Actualmente, se precisan más datos de vigilancia e investigaciones sobre los riesgos de la transmisión por vía sexual de ambos virus y, en particular, sobre la prevalencia del virus viable y transmisible en el semen a lo largo del tiempo. No obstante, ante estos hallazgos se recomienda que los varones que sobrevivan a la enfermedad por virus del Ébola y del virus de Marburgo tengan prácticas sexuales seguras (uso correcto y sistemático de condones) durante los 12 meses siguientes al inicio de los síntomas o hasta que sus muestras de semen den dos veces negativo para el virus del Ébola o Marburgo. A los hombres que hayan superado alguna de estas enfermedades se les debería ofrecer la posibilidad de someterse a una prueba de detección del virus en el semen 3 meses después

del inicio de los síntomas y, posteriormente, a aquellos que den positivo, todos los meses hasta que sus muestras de semen den negativo en dos RT-PCR, con un intervalo de una semana entre ellas. También hasta que la muestra de semen dé negativo en 2 pruebas de detección del virus, deben mantenerse medidas de higiene personal y de las manos lavándose de forma inmediata y exhaustiva con agua y jabón después de cualquier contacto físico con el semen. Durante este periodo los preservativos usados deberían manipularse y desecharse en condiciones de seguridad para evitar el contacto con los líquidos seminales. Por otro lado, no se recomienda el aislamiento de los pacientes convalecientes de ambos sexos una vez que sus muestras de sangre hayan dado negativo para el virus del Ébola o Marburgo.

Se sospecha que el virus de la FHCC también puede ser transmitido por vía sexual. Se han descrito cinco casos en la literatura en los que la transmisión sexual fue considerada la ruta más probable de infección. La transmisión sexual se consideró la ruta de infección más probable para todos los casos secundarios, a pesar de que todos ocurrieron en regiones endémicas de FHCC. Algunos casos secundarios no tenían antecedentes recientes de picadura de garrapata o contacto directo con animales, lo que sugiere que estas vías de infección eran poco probables. Sin embargo, el estrecho contacto entre la piel humana y las superficies mucosas no puede excluirse como vía de infección. Estudios posteriores han proporcionado evidencia de que el virus de FHCC se disemina al tracto genital humano, persistiendo el ARN del virus en hisopos uretrales y vaginales de pacientes con FHCC durante 9 y 11 días, respectivamente, después del inicio de la enfermedad<sup>379</sup>.

### **Recomendaciones:**

- ⇒ En pacientes con sospecha de infección por virus del zika (ZIKV), dengue, virus chikungunya (CHIKV) y/o virus de la fiebre amarilla se recomienda evitar la picadura de mosquitos mediante medidas de protección individual (barreras físicas y uso de repelentes) durante el periodo virémico, coincidiendo generalmente durante la primera semana de enfermedad o periodo febril, si residen o van a residir en zonas con actividad de vector competente<sup>1</sup> para la transmisión de ZIKV, dengue, CHIKV o fiebre amarilla (**A-III**).
- ⇒ Se recomienda realizar educación sanitaria sobre las medidas de prevención y control para evitar la transmisión local de ZIKV, dengue, CHIKV y/o fiebre amarilla, especialmente en los pacientes que residen en zonas con presencia puntual o establecida de vectores competentes para su transmisión (**C-III**).
- ⇒ Se recomienda que los casos sospechosos o confirmados de infección por ZIKV usen correctamente condones durante las relaciones sexuales o se abstengan de la actividad sexual, durante 3 meses para los hombres y durante 2 meses para las

---

<sup>1</sup> En España el único vector competente establecido (evidencia de reproducción e hibernación en al menos un municipio dentro de la unidad administrativa) es *Ae. albopictus*, expandido en Cataluña, Comunidad Valenciana, Murcia, Baleares, Andalucía, Aragón, País Vasco, Castilla-La Mancha, Extremadura y Comunidad de Madrid. Se recomienda consultar los mapas de distribución por provincias en la web del [Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades](#)

mujeres desde el inicio de los síntomas. Adicionalmente, si la pareja sexual del caso con infección por ZIKV está embarazada, se recomienda el uso correcto de condones o la abstinencia sexual durante todo el embarazo (**A-II**).

- ⇒ Si se planea un embarazo, las mujeres con sospecha o confirmación de infección por ZIKV deben esperar al menos 2 meses del inicio de los síntomas, mientras que los hombres con sospecha o confirmación de infección por ZIKV deben esperar al menos 3 meses del inicio de los síntomas (**A-II**).
- ⇒ Se recomienda que las mujeres embarazadas con infección por ZIKV, confirmada o con resultados no concluyentes, se deriven a un especialista en medicina materno-fetal para considerar la monitorización de la anatomía y crecimiento fetal (**B-III**).
- ⇒ Se recomienda que los hombres que sobrevivan a la enfermedad por virus del Ébola y del virus de Marburgo mantengan prácticas sexuales seguras (uso correcto y sistemático de condones) durante los 12 meses siguientes al inicio de los síntomas o hasta que sus muestras de semen negativicen por PCR para el virus del Ébola o Marburgo en al menos dos muestras de semen consecutivas, con un intervalo de una semana entre ellas (**A-III**).
- ⇒ Se recomienda que los hombres que se han recuperado de la FHCC mantengan prácticas sexuales seguras (uso correcto y sistemático de condones) durante los 6 meses siguientes al inicio de los síntomas o hasta que sus muestras de semen hayan resultado negativas por PCR para el virus de la FHCC (**A-III**).

## **CONCLUSIONES**

Elaborar las primeras guías españolas sobre el manejo de la fiebre importada ha sido un gran reto debido a la complejidad y extensión del tema, y a la escasez de estudios científicos con alto nivel de evidencia. A pesar de ello, consideramos el documento resultante una herramienta útil para el manejo de pacientes con fiebre al regreso de un viaje internacional, campo altamente complejo, tanto para expertos en medicina tropical y del viajero como para los médicos menos especializados en la materia pero que pueden atender estos pacientes en consultas de atención primaria o en servicios de urgencias.

Tras la revisión sistemática de la literatura, y de la discusión crítica y el consiguiente consenso entre los autores, se han desarrollado unas guías que abordan las principales cuestiones relacionadas con el manejo de los pacientes con fiebre al regreso de un viaje. Dichas cuestiones engloban: las principales causas de fiebre importada; el manejo inicial de dichos pacientes, incluyendo la sospecha de EIAR y la identificación de criterios de gravedad o criterios de derivación hospitalaria; el diagnóstico diferencial de los principales síndromes febriles; indicaciones sobre el uso de exámenes complementarios; recomendaciones específicas sobre el tratamiento antimicrobiano empírico en dichos pacientes, consideraciones sobre poblaciones especiales como embarazada, niños y pacientes inmunosuprimidos; y las implicaciones de salud pública de algunas de estas enfermedades. Las guías se han articulado a partir de 39 preguntas y 125 recomendaciones, divididas en 7 bloques temáticos con el fin de facilitar su lectura y consulta en la práctica clínica.

Somos conscientes de las limitaciones, que deben tenerse en cuenta en su lectura y consulta en cuanto a herramienta de trabajo en el manejo clínico de pacientes de con fiebre importada. En primer lugar, la falta de niveles de evidencia elevados en muchas recomendaciones. La evaluación completa del paciente febril al regreso del viaje internacional incluye enfermedades de distribución universal y enfermedades importadas o tropicales, infrecuentes en nuestro medio. Aunque las guías proporcionan una foto actualizada de las principales causas de fiebre importada, se han centrado principalmente en estas segundas (las causas importadas o tropicales), que incluyen, entre otras: (i) enfermedades olvidadas (*neglected tropical diseases, NTD*), sin interés comercial, como el dengue, el chikungunya o la esquistosomiasis; (ii) enfermedades relacionadas con la pobreza que a pesar de no estar incluidas en el grupo de NTD siguen suponiendo un reto diagnóstico como las rickettsiosis, la fiebre tifoidea, la leptospirosis, la melioidosis, la histoplasmosis, por la ausencia de pruebas microbiológicas suficientemente sensibles y específicas, así como por la escasa disponibilidad reactiva de las mismas en la mayoría de centros no especializados; (iii) y patologías como las FVH, en las que desarrollar estudios basados en la evidencia resulta una tarea de extrema complejidad por las barreras socioculturales y la escasez de casos. En este sentido, la extensión del tema a tratar (inabarcable), la dificultad para simplificar regiones endémicas para realizar algoritmos predictivos y el abordaje de enfermedades de escaso interés comercial, junto con la escasa evidencia científica de algunos aspectos, son algunas de las razones que justifican la complejidad de la realización de unas guías sobre esta materia.

Otro reto en la elaboración de las guías ha sido la inclusión de distintos niveles asistenciales en los que pueden atenderse a pacientes con fiebre al regreso de un viaje internacional. Existen guías más simplificadas.<sup>9,237</sup> Sin embargo, en estas guías se han intentado abarcar diferentes niveles asistenciales (atención primaria y hospitalaria) y de gravedad (paciente ambulatorio, de urgencias y crítico), procurando un enfoque más integral del paciente, con la intención de que las guías sean de utilidad para médicos de atención primaria, urgencias, microbiólogos y clínicos de hospitales con servicios más especializados en dicha materia. Por ese motivo, las guías han incluido representantes de 5 sociedades científicas, que recogen esa diversidad de puntos de vista y hacen de éstas, unas estas guías transversales.

A pesar de la complejidades mencionadas, la estructura de las guías y la organización de material suplementario en cuadros y figuras, hacen que estas guías puedan utilizarse como elemento de consulta en la práctica asistencial, facilitando que el clínico pueda identificar preguntas concretas sobre cuestiones asistenciales, obteniendo recomendaciones, que reflejan la complejidad de la materia a tratar y que, le permitan tomar decisiones en situaciones complejas o al menos poco frecuentes en su práctica clínica habitual.

La falta de disponibilidad de exámenes microbiológicos para muchas de las causas de fiebre importada en centros no especializados ha obligado a realizar recomendaciones dirigidas a orientar en qué contextos clínicos sospechar las principales causas de fiebre importada y priorizar qué exploraciones realizar, para asegurar un uso racional de recursos poco disponibles, intentando incluir, cuando ha sido posible, estudios de coste-efectividad enmarcados en el contexto de nuestro país.<sup>183</sup>

Guías previas insistían en la necesidad de realizar estudios prospectivos multicéntricos que evaluaran el uso de tratamientos empíricos en estos pacientes.<sup>9</sup> Las actuales guías han recogido la evidencia generada desde entonces, que ha permitido realizar recomendaciones concretas sobre el uso empírico de antibióticos y antimaláricos en distintos escenarios de la práctica clínica habitual.<sup>11,15</sup>

Finalmente, concluimos con la esperanza de que estas guías constituyan un elemento vivo y útil, que reciba futuras actualizaciones fruto de los avances científicos que estén por llegar y de las aportaciones de los usuarios. Por otro lado, es probable que en el futuro, la aplicabilidad de estas guías no se limite al abordaje de viajeros con fiebre al regreso de un viaje, dado que el cambio climático hace cada vez más frecuentes los brotes o casos esporádicos de enfermedades “tropicales” en zonas más temperadas, como son el caso de los más 100 casos de transmisión autóctona de dengue diagnosticados entre Francia, Italia y España en 2023 o los casos de malaria en Estados Unidos de América, entre otros.<sup>392,393</sup> Lo tropical, lo importado, lo endémico son conceptos dinámicos, y la flexibilidad y el rigor científico, la constante actualización y la colaboración deben ser nuestra respuesta.<sup>394</sup>

# **TABLAS Y FIGURAS**

## Bloque 0 – Introducción y metodología

0-A Figura: Tendencia actual y previsión de la movilidad internacional (1950-2030)

0-B Tabla: Nivel de evidencia y fuerza de recomendación en base a los criterios de la SEIMC

## Bloque 1 – Epidemiología y causas de fiebre importada

1-A Tabla: Prevalencia de las causas de fiebre importada descritas en los principales estudios publicados entre el año 2000 y 2020

1-B Tabla: Principales causas de fiebre importada: agentes etiológicos, distribución geográfica, transmisión, presentación clínica, diagnóstico y tratamiento.

## Bloque 2 - Manejo inicial del paciente con fiebre importada

2-A Tabla: Elementos claves en la historia clínica al viajero con síndrome febril

2-B Tabla: Causas comunes de fiebre asociadas con el área geográfica de los viajes

2-C Tabla: Fuentes de información para la consulta de brotes

2-D Figura: Periodos de incubación de las principales causas de fiebre importada

2-E Tabla: Exposiciones de riesgo durante el viaje asociados a distintas causas de fiebre importada.

2-F Tabla: Signos de alarma y/o gravedad en el paciente con fiebre importada

2-G Tabla: Signos de alarma de dengue y dengue grave

## Bloque 3 – Presentación clínica y síndromes

3-A Tabla: Diagnóstico diferencial de las principales etiologías de exantema febril importado

3-B Tabla: Principales causas de fiebre importada e ictericia

3-C Tabla: Principales causas de fiebre importada y adenopatías

3-D Tabla: Principales causas de fiebre y eosinofilia

## Bloque 4 – Diagnóstico y exámenes complementarios

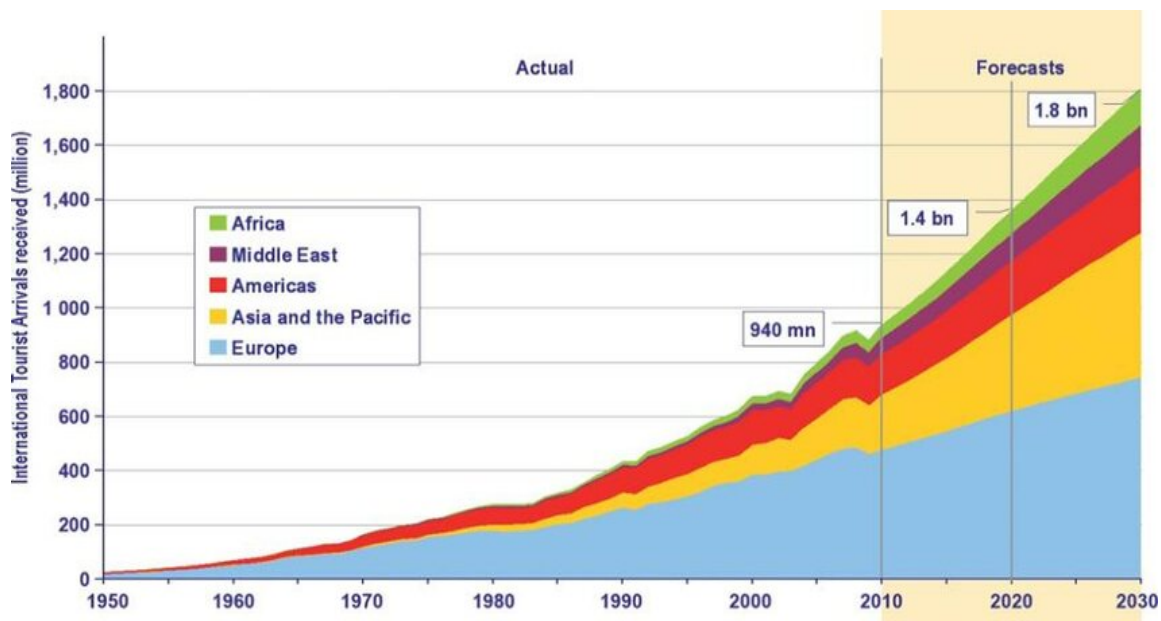
4-A Tabla: Resumen de la evidencia sobre uso de proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT) en fiebre tropical o importada

## Bloque 7 – Medidas de Salud pública

7-A Tabla: Aislamientos a considerar durante la hospitalización del paciente con fiebre importada colonizado por bacterias multirresistentes

7-B Tabla: Enfermedades de declaración obligatoria (EDO) en España, según carácter urgente, precauciones y duración de las precauciones

Figura 0-A - Tendencia actual y previsión de la movilidad internacional (1950-2030)\*



\*Fuente: UNWTO. UNWTO Tourism Highlights. 2017. p16.<sup>1</sup>

Tablas 0-B – Nivel de evidencia y fuerza de recomendación en base a los criterios de la SEIMC.\*

Strength of recommendation	<b>A</b>	Strongly support a recommendation for use
	<b>B</b>	Moderately supports a recommendation for use
	<b>C</b>	Marginally supports a recommendation for use
	<b>D</b>	Supports a recommendation against use
Quality of evidence	<b>I</b>	At least 1 properly designed randomized controlled trial
	<b>II</b>	At least 1 well-designed non-randomized clinical trial Cohort or case-control analytic studies Multiple time-series Dramatic results from uncontrolled experiments
	<b>III</b>	Opinions of respected authorities, based on clinical evidence Descriptive case studies

\*Adaptado de SEIMC. Normas para la elaboración de documentos científicos SEIMC. Actualización Sept 2023<sup>5</sup>

**Tabla 1-A – Prevalencia de las causas de fiebre importada descritas en los principales estudios publicados entre el año 2000 y 2020.**

Autores	Buss et al. <sup>9</sup> % (rango)	Asking et al. <sup>71</sup>	Avni et al. <sup>382</sup>	Boggild et al. <sup>383</sup>	Bottieu et al. <sup>384</sup>	Casalino et al. <sup>385</sup>	Cooper et al. <sup>386</sup>	D'Acremont et al. <sup>387</sup>	Mueller et al. <sup>388</sup>	Naudin et al. <sup>389</sup>	O'Brien et al. <sup>55</sup>	Parola et al. <sup>63</sup>	Siikamäki et al. <sup>390</sup>	Wilson et al. <sup>20</sup>
Año de publicación	2020	2009	2018	2014	2006	2002	2014	2002	2014	2012	2006	2006	2011	2007
País	Múltiples	Suecia	Israel	Canadá	Bélgica	Francia	Australia	Suiza	Múltiple	Francia	Australia	Francia	Finlandia	Múltiple
Viajeros febriles	18755	1432	583	675	1842	783	565	336	539	538	624	613	462	6957
<b>Causas tropicales</b>														
<b>Parásitos</b>	<b>23.2% (2.7-78.0)</b>	6.0%	29.3%	11.9%	31.4%	18.5%	36.3%	29.8%	11.9%	9.5%	28.4%	78.0%	4.5%	20.9%
Malaria	22.2% (2.6-75.2)	6.0%	24.9%	11.9%	27.7%	18.5%	33.1%	28.9%	10.0%	9.5%	26.8%	75.2%	4.3%	20.9%
Esquistosomiasis	0.5% (0-2.0)		3.3%		1.8%		3.2%		1.1%			0.3%		
Amebiasis	0.2% (0-2.0)		1.2%		0.5%			0.9%	0.7%			0.5%	0.2%	
Otros parásitos*	0.2% (0-4.8)				1.4%						1.6%	2.0%		
<b>Virus</b>	<b>5.4% (0-25.5)</b>	3.1%	12.7%	8.0%	4.1%	2.3%	11.5%	2.1%	5.2%		8.8%	3.8%	4.8%	7.5%
Dengue	5.2% (0-23.6)	3.1%	12.7%	7.1%	3.0%		10.3%	0.6%	4.1%		7.4%	2.1%	2.8%	6.2%
Chikungunya	0.2% (0-6.5)	0.1%		0.9%			1.2%							
FVH* <sup>1</sup>	0.0 (0-0.7)												0.6%	
Hepatitis agudas* <sup>2</sup>	1.1% (0-8.8)				0.8%	2.3%		1.5%	1.1%		1.4%	1.3%	0.4%	1.3%
Primoinfección por VIH	0.2% (0-3.1)				0.3%							0.3%	0.9%	
<b>Bacterias</b>	<b>4.1% (0-21.8)</b>	2.9%	16.1%	12.7%	6.8%		14.7%	1.8%	8.2%		7.1%	1.5%	3.2%	3.7%
Fiebre tifoidea	2.3% (0-11.8)		10.1%	4.1%	0.8%		10.4%	1.2%	4.1%		4.5%	0.8%	1.1%	2.0%
Rickettsiosis	1.7% (0-7.0)	2.2%	1.0%	0.7%	3.3%		3.2%	0.6%	3.3%		2.6%	0.3%	1.3%	1.6%
Tuberculosis	0.6% (0-3.9)			7.0%	1.6%									0.2%
Leptospirosis	0.4% (0-5.0)	0.5%	5.0%		0.3%		1.1%		0.7%					0.2%
Fiebre Q	0.2% (0-0.9)	0.2%			0.7%							0.3%		
Brucelosis	0.1% (0-2.8)			0.9%										

Melioidosis	0.0	(0-1.2)														0.4%
Borreliosis	0.0	(0-0.4)				0.1%										
<b>Hongos</b>	<b>0.0</b>	<b>(0-0.3)</b>				0.3%										0.2%
Histoplasmosis	0.0	(0-0.3)				0.3%										0.2%
<b>Causas no tropicales</b>																
Diarrea aguda	13.6%	(0-30.0)	24.0%	3.3%		6.2%	10.2%		12.2%	17.6%	27.1%	12.0%	3.1%	27.3%	14.8%	
Infecciones respiratorias	13.5%	(1.6–33.5)	5.0%	7.0%	6.7%	10.5%	13.3%	8.5%	22.3%	29.1%	33.5%	15.9%	1.6%	14.9%	14.1%	
Infecciones genito-urinarias	2.7%	(0–11.4)			1.5%	2.6%	5.1%		2.4%	2.2%		2.6%		3.9%	4.0%	
Infección de piel y partes blandas	2.5%	(0–8.1)				3.6%	2.8%			1.9%	5.0%	1.6%	0.2%	2.6%	3.8%	
Mononucleosis*†	1.6%	(0-13.6)		2.7%		3.6%	0.1%	10.1%	1.2%	1.1%		3.7%	0.9%	2.6%		
Otras infecciones gastro-intestinales	1.0%	(0-4.9)								1.1%				2.4%	2.5%	
Infecciones neurológicas	0.2%	(0–2.7)					2.8%		0.3%		0.6%			0.4%		
Bacteriemia	0.3%	(0–3.0)				1.0%								3.0%		
ITS	0.1%	(0–2.8)				0.8%								0.9%		
<b>Causa desconocida / Otras</b>																
<b>Sin diagnóstico</b>	<b>17.8%</b>	<b>0–45.1</b>	32.3%	18.7%	0.0%	24.4%	45.1%	10.1%	7.7%	16.1%	19.3%	7.2%	8.2%	25.1%	21.6%	
Otras infecciones	5.2%	0–28.2		10.1%		1.7%		3.0%	18.5%	5.6%	5.0%	1.6%	1.0%	1.9%	9.9%	
No infecciosas	0.5%	0–4.8				2.2%			1.8%		0.7%		1.5%	2.6%		

CMV: citomegalovirus. FVH: fiebres virales hemorrágicas. ITS: infecciones de transmisión sexual. VEB: virus Epstein-barr. VIH: virus inmunodeficiencia humana.

\*Otros parásitos: tripanosomiasis africana, leishmaniasis visceral, paratosis intestinales, helmintiasis, síndrome de Loeffler, sarcocistosis y filariasis.

\*<sup>1</sup> Fiebres virales hemorrágicas: Marburg, Puumala.

\*<sup>2</sup> Acute viral hepatitis: A, B, C, E.

\*<sup>3</sup> Mononucleosis: VEB, CMV, parvovirus B19 y toxoplasmosis.

Esta tabla recoge la prevalencia de los estudios con >300 viajeros con fiebre publicados entre 2000 y 2020 e incluidos en el meta-análisis de Buss et al.<sup>9</sup>

**Tabla 1-B. Principales causas de fiebre importada indiferenciada: agentes etiológicos, distribución geográfica, transmisión, presentación clínica, diagnóstico y tratamiento.**

Enfermedad	Agente Etiológico	Distribución Geográfica	Vector y/o factor de riesgo	Características Clínicas	Diagnóstico	Tratamiento
<b>Amebiasis (absceso hepático amebiano)</b>	<i>Entamoeba spp.</i> (fundamentalmente <i>E. histolytica</i> )	Países tropicales con escasas medidas de saneamiento	Comer o beber alimentos o agua contaminados con heces (fecal-oral) Prácticas sexuales (HSH)	Es posible descubrir antecedentes de disenteria en el último año o que el paciente presente una colitis crónica Absceso hepático (se pueden afectar también otros órganos y sistemas como corazón, pleura-pulmón, cerebral, genitourinario, peritoneal, cutáneo) 1-2 semanas de evolución con dolor en cuadrante abdominal superior derecho (hepatomegalia dolorosa), fiebre, leucocitosis, aumento de transaminasas y fosfatasa alcalina	Si diarrea concomitante, se puede detectar en heces mediante tinciones, cultivo y PCR (incluido en FilmArray <sup>®</sup> ) Cultivo en aspirado hepático (Locke-egg-media) dificultoso y poco sensible En las formas invasivas serología (ELISA con Ac monoclonales) para la detección de antígenos en sangre y aspirado hepático (S 96-100%) Serología ELISA o IFI para la detección de Ac IgG (S 99% pero no distingue infecciones pasadas) Técnicas de inmunoelectroforesis (S 100%)	Metronidazol o tinidazol) + amebicida intraluminal (paramomicina, yodoquinol, furoato de diloxanida, tetraciclina) durante 7 – 10 días En grandes abscesos y/o en pacientes severamente enfermos con riesgo de ruptura del absceso se puede considerar drenaje quirúrgico
<b>Anaplasmosis humana</b>	<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	Hemisferio Norte	Garrapatas del complejo <i>Ixodes ricinus-scapularis</i>	Fiebre, cefalea, artromialgias con alteraciones de las series sanguíneas (anemia y/o leucopenia y/o trombopenia) con datos bioquímicos de hepatitis leve. En casos graves complicaciones secundarias a la intensa leucopenia tipo infección oportunista	Cultivo (BSL-3) en líneas celulares (poco sensible) PCR en sangre y/o médula ósea (baja sensibilidad) Visualización en frotis de sangre periférica en los 7 primeros días (visualización de mórulas en citoplasma de granulocitos) altamente sugestiva, aunque poco sensible (S 20%) Serología IFI (IgM puede ser sugestiva, pero se precisa seroconversión	Doxiciclina durante 7-14 días
	<i>Anaplasma capra</i>	Norte de China	<i>Ixodes persulcatus</i>			

					IgG). Considerar reacciones cruzadas	
<b>Babesiosis</b>	<i>Babesia divergens</i> <i>Babesia microti</i>  <i>Babesia venatorum</i> <i>Babesia crassa</i> -like agent y otras especies de <i>Babesia</i>	Europa Estados Unidos, China  China China Casos esporádicos por el mundo	Garrapatas del complejo <i>Ixodes ricinus-scapularis</i>  Diferentes especies de garrapatas duras	Síndrome febril con tiritonas, artromialgias, cefalea, debilidad. Anemia hemolítica Síndrome parecido a la malaria con ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia y/o trombopenia. En pacientes inmunosuprimidos (especialmente con asplenia) posibilidad de coagulación intravascular diseminada y sepsis fulminante.	Visualización (Giemsa) de formas intraeritrocitarias en la extensión de sangre periférica PCR (gen ARNr 18S) sensible y específica de especie Serología IFI ( <i>B. microti</i> ) (S 88-96%). Posibilidad de reacción cruzada con <i>Plasmodium</i> spp.	Atovacuona + Azitromicina eficaz en casos no graves de <i>B. microti</i> 7-10 días En casos graves Quinina oral + Clindamicina IV en función de la respuesta hasta 6 semanas Puede ser necesaria la exsanguino-trasfusión en algunos casos
<b>Bartonelosis o Enfermedad de Carrión o fiebre de Oroya</b>  Ver también fiebre quintana	<i>Bartonella bacilliformis</i>  <i>Bartonella rochalimae</i>	Región andina (especialmente Perú y con menos frecuencia en Ecuador y Colombia)  Probablemente distribuida mundialmente	Picadura <i>Lutzomyia</i> spp. (mosca de la arena)  Parasitación por pulgas ( <i>Pulex irritans</i> ?)	Fiebre mantenida, cefalea, mialgias, hepatoesplenomegalia y adenomegalias. Anemia hemolítica  Fiebre indiferenciada	Cultivo (BSL-2) en sangre o tejidos afectados en medios enriquecidos (poco S) o técnicas combinadas de cultivo en medios celulares y PCR) (alta S) PCR a partir de sangre o biopsias de otros tejidos (baja S) Serología: IFI sensible pero poco específica de especie. Reacciones cruzadas con <i>C. burnetii</i>	Ciprofloxacino + Ceftriaxona 14 días  Doxiciclina 14 días

<b>Brucelosis</b>	<i>Brucella</i> spp. (fundamentalmente <i>Brucella mellitensis</i> )	Centro y Sur de América, África, Oriente Medio, Cuenca del Mediterráneo, Europa oriental	Productos lácteos no pasteurizados	Fiebre, dolor de cabeza, malestar, artromialgias, sudores nocturnos.	Cultivo (BSL-2) en sangre o médula ósea (mejor en medios enriquecidos tipo Ruiz-Castañeda) S: 80% PCR en sangre (alta sensibilidad en fase precoz) Serología (Rosa de Bengala, aglutinaciones y ELISA) puede tener falta de sensibilidad en fase precoz y se debe interpretar con cautela en personas procedentes de zonas endémicas. Fijación del complemento y Coombs más rentables en formas evolucionadas	Doxiciclina 6 semanas más estreptomomicina 3 semanas o rifampicina 6 semanas
<b>Carbunco</b> (anthrax en literatura anglosajona)	<i>Bacillus anthracis</i>	Mundial. Más frecuente en el centro y sur de América, África central y subsahariana, Sureste asiático, Europa del este	Contacto con animales o sus productos contaminados (piel, sangre, lana) Ingesta de productos contaminados Inhalación de esporas	Diferentes manifestaciones clínicas en función de la vía de contagio. En la forma cutánea pápula en la zona de inoculación que evoluciona a escara rodeada de vesículas. Se puede diseminar provocando un cuadro de septicemia La forma digestiva es rara con clínica diarreica y posibilidad de sepsis Las formas inhalatorias se caracterizan por fiebre y tos que evoluciona a insuficiencia respiratoria y sepsis	Cultivo (BSL-2) de las lesiones cutáneas y tinción de Gram PCR de las lesiones cutáneas (sensible) ELISA (precisa seroconversión) Baja rentabilidad de las pruebas en las formas extra cutáneas	Ciprofloxacino o doxiciclina 7-10 días
<b>Chikungunya</b>	Virus Chikungunya	África, Asia, Centro y Sur América e islas de los océanos Índico y Pacífico	Picadura de mosquito ( <i>Aedes aegypti</i> y <i>Aedes albopictus</i> )	Fiebre, artralgias y/o artritis, cefalea de predominio retro-ocular, conjuntivitis, mialgias, exantema maculopapular.	Cultivo (BSL-3) en sangre RT-PCR en suero, plasma o sangre total (de elección en fase precoz) Serología ELISA (IgM o seroconversión) con posibilidad de falsos positivos	Sintomático y de soporte

<b>Coccidioidomicosis</b>	<i>Coccidioides immitis</i> <i>Coccidioides posadasii</i>	Norte, Cetro y Sur América	Inhalación de esporas Afectación cutánea primaria o transmisión de fómites pueden ocurrir (infrecuentes)	40% Infección sintomática (fiebre, astenia, cefalea, tos, disnea, rash) 5-10% complicaciones pulmonares 1% infección diseminada (osteoarticular, partes blandas, meningitis)	Cultivo (BSL-3) y microscopía PCR en muestras respiratorias Serología: detección de anticuerpos (ELISA, inmunodifusión, fijción de complemento) Antígenos en orina	Fluconazol, itraconazol o Anfotericina B (pacientes de riesgo, inmunosuprimidos o con infección diseminada)
<b>Dengue</b> <sup>39,391</sup>	Virus de dengue (serotipos 1 – 4)	Ver guías específicas	Ver guías específicas	Ver guías específicas	Ver guías específicas	Ver guías específicas
<b>Ébola</b>	Virus Ébola	Oeste y centro de África	Contacto con fluidos corporales u objetos contaminados de enfermos afectados de Ébola Contacto con murciélagos, primates, antílopes o puercoespines Posibilidad por prácticas sexuales con pacientes convalecientes	Fiebre, artralgias, cefalea, mialgias, conjuntivitis, dolor abdominal, coagulopatía, diarrea grave, shock, signos hemorrágicos... Signos analíticos de fiebre hemorrágica	Cultivo (BSL-4) PCR en BSL-3 en sangre total (S y E) Serología: detección de Ac. (ELISA). También posibilidad de detección de antígenos	Sintomático y de soporte Anticuerpos monoclonales (Ansumivab e Inmazeb)
<b>Ehrlichiosis (monocíticas y granulocíticas)</b>	<i>Ehrlichia chaffeensis</i>  <i>Ehrlichia muris</i>  <i>Ehrlichia canis</i>  <i>Ehrlichia ewingii</i>	América del norte y central  Zona oeste alta de Estados Unidos (Minnesota y Wisconsin)  Posiblemente mundial, aunque solo descrita en Centro-América  América del norte y central. Se han descrito casos en Eslovenia, Holanda y Suecia.	Picadura de garrapatas <i>Amblyomma americanum</i>  <i>Ixodes scapularis</i>  <i>Rhipicephalus sanguineus</i> <i>Amblyomma americanum</i>  <i>Ixodes scapularis</i> y <i>Rhipicephalus sanguineus</i> ¿ <i>Ixodes ricinus</i> en Europa?	Fiebre, cefalea, escalofríos, artromialgias, debilidad, náuseas, vómitos, tos. Exantema ocasional. Se debe sospechar en pacientes picados o con posibilidad de haber sido picado por garrapatas con la clínica descrita, elevación de transaminasas y alteraciones de las series sanguíneas (leucopenia o trombopenia fundamentalmente) Se han descrito casos de infección oportunista secundaria a intensa leucopenia	Cultivo (BSL-2) en líneas celulares de sangre (poco sensible) PCR en sangre (baja sensibilidad) Visualización de mórulas en sangre periférica teñida con Giemsa o Wright (baja sensibilidad y especificidad) Serología no disponible para todas las especies (IgM puede ser sugestiva pero se precisa necesidad de seroconversión. Falta de especificidad de especie)	Doxiciclina 7-14 días

<b>Encefalitis japonesa</b>	Virus de la encefalitis japonesa	Zona templadas y tropicales de Asia; norte de Australia (Región Asia-Pacífico)	Picadura de mosquitos ( <i>Culex</i> spp. y <i>Aedes</i> spp.)	Fiebre, cefalea, desorientación. Datos de meningitis y/o encefalitis	Cultivo (BSL-3) sangre y LCR RT-PCR sangre y LCR (muy poco sensible) Serología: detección de IgM ELISA en suero y LCR teniendo en cuenta las reacciones cruzadas con otros flavivirus y el estado vacunal. Confirmación con test de neutralización	Sintomático y de soporte
<b>Enfermedad por arañazo de gato</b>	<i>Bartonella henselae</i>	Mundial	Arañazo de gatos y posiblemente picadura de pulgas de gato ( <i>Ctenocephalides felis</i> )	Lesión papular en zona de arañazo con linfadenitis satélite con o sin fiebre. En ocasiones fiebre y conjuntivitis folicular con adenopatía satélite (síndrome óculo glandular de Parinaud) En ocasiones fiebre y absceso hepato-esplénico. Puede ser causa de endocarditis.	Cultivo (BSL-2) en medios enriquecidos o líneas celulares de biopsia ganglionar, hepática, esplénica o en otros tejidos afectados (ver bartonellosis) PCR en biopsia ganglionar, hepática, esplénica o en otros tejidos afectados (sensibilidad aceptable) Serología IFI sensible. Un título aislado puede ser sugestivo, aunque cruza con otras especies de <i>Bartonella</i> y <i>C. burnetii</i>	Azitromicina o doxiciclina +/- rifampicina  En caso de endocarditis gentamicina + doxiciclina
<b>Enfermedad del bosque (selva) de Kyasanur o enfermedad de los monos</b>	Virus de la enfermedad de la selva de Kyasanur	Sur de India	<i>Picadura de garrapata (Haemaphysalis spinigera)</i>	Fiebre, cefalea, mialgias, dolor abdominal, diarrea, con posibilidad de evolución a un síndrome de fiebre hemorrágica	Cultivo (BSL-4) RT-PCR en sangre (sensible)	Sintomático y de soporte
<b>Enfermedad de Lyme (borreliosis)</b>	Diferentes genoespecies de <i>Borrelia burgdorferi</i> s.l	Hemisferio norte	Picadura de garrapata ( <i>Ixodes</i> spp. y <i>Amblyomma americanum</i> )	La presentación como síndrome febril sin focalidad es excepcional. En algunos casos de infección precoz localizada (eritema migratorio) y fase precoz diseminada puede haber fiebre, malestar general y artromialgias. Posibilidad de fiebre en la fase precoz diseminada, con afectación meníngea	Cultivo (BSL-2) en medio BSK-2 en LCR o líquido articular o en biopsias cutáneas (baja sensibilidad salvo en lesiones cutáneas) PCR sensible en biopsias cutáneas de eritema migratorio y en otras lesiones cutáneas. Nula sensibilidad en sangre y mediana sensibilidad en LCR y líquido articular.	Doxiciclina o $\beta$ -lactámicos según gravedad, órgano afecto y edad

				y/o encefálica y de pares craneales (sobre todo facial con posibilidad de afectación bilateral), radiculitis, plexitis, meningitis, bloqueos de conducción auriculoventricular, carditis y artritis	Serología: ELISA o IFI (sensible y poco específico) con confirmación con western-blott (aumenta la sensibilidad). Falsos positivos con sífilis y otras espiroquetosis y con enfermedades inmunológicas	
<b>Enfermedad meningocócica</b>	<i>Neisseria meningitidis</i>	Mundial	Contacto con secreciones respiratorias de personas infectadas	Fiebre, cefalea con o sin signos meníngeos, exantema petequeal (equimosis) Posibilidad de evolución a shock séptico con coagulopatía de consumo	Cultivo (BSL-2) de sangre y/o LCR PCR en sangre y/o LCR (incluido en FilmArray <sup>®</sup> )	Ceftriaxona (2g/12h o 4g/24h) o Cefotaxima 5-7 días
<b>Enfermedad por virus Bourbon</b>	Virus Bourbon	Medio oeste, noreste y sur de Estados Unidos	Picadura de garrapata ( <i>Amblyomma americanum</i> )	Fiebre, cefalea, artralgias, mialgias, exantema papular, diarrea. Posibilidad de evolución a síndrome de fiebre hemorrágica	Cultivo (BSL-2) RT- PCR Serología	Sintomático y de soporte
<b>Enfermedad por virus del Colorado</b>	Virus del Colorado	Oeste de Estados Unidos y Canadá	Picadura de garrapata ( <i>Dermacentor andersoni</i> )	Fiebre malestar, cansancio. Suele presentarse en curso bifásico. Posibilidad de evolución a síndrome de fiebre hemorrágica y de meningoencefalitis	Cultivo (BSL-2) sangre RT- PCR en sangre Serología: ELISA IgM en suero	Sintomático y de soporte
<b>Enfermedad por virus de la encefalitis centro-europea</b>	Virus TBE y variante asiática del virus TBE	Centro Europa, países nórdicos, Europa del este. Rusia, China (franja central)	Picadura de garrapata ( <i>Ixodes ricinus</i> , <i>Ixodes persulcatus</i> ) Ingestión de productos lácteos no higienizados	Fiebre, cefalea, náuseas, artromialgias que mejoran en días. Posteriormente (entre 1 y 33 días después) aparecen signos de meningoencefalitis (bifásico) Frecuentemente asociado a otras infecciones asociadas a la picadura de <i>I. ricinus</i> (eritema migratorio de la b. Lyme, anaplasmosis...)	Cultivo (BSL-3) en sangre PCR en suero y/o LCR Serología ELISA (IgM o seroconversión IgG) teniendo en cuenta estado de vacunación	Sintomático y de soporte

<b>Enfermedad por virus Hearthland</b>	Virus Hearthland	Medio oeste, noreste y sur de Estados Unidos	Picadura de garrapata ( <i>Amblyomma americanum</i> )	Fiebre, malestar, artromialgias, náuseas, diarrea. Algunos pacientes desarrollan síndrome de fiebre hemorrágica La clínica y datos de laboratorio pueden superponerse a ehrlichiosis/anaplasmosis que son transmitidos por la misma garrapata	Cultivo (BSL-4) en sangre RT- PCR en sangre Serología ELISA	Tratamiento sintomático y de soporte
<b>Enfermedad por virus Hendra</b>	Virus Hendra	Región Asia-Pacífico Australia	murciélagos de la especie <i>Pteropus</i>	Síndrome gripal con fiebre y síntomas respiratorios meningoencefalitis	ELISA PCR	Tratamiento de soporte. Pueden requerir cuidados intensivos.
<b>Enfermedad por virus Nipah</b>	Virus Nipah	Región Asia-Pacífico Brotos de encefalitis aguda de Nipah en varios distritos de Bangladesh, en el distrito vecino de Siliguri en India y en el sur de Filipinas	murciélagos de la especie <i>Pteropus</i>  La infección humana resulta de la transmisión indirecta de murciélagos o de persona a persona	Síndrome encefalítico y/o respiratorio con una alta tasa de mortalidad Alteración del LCR: meningitis linfocitaria con hiperproteorraquia y glucosa normal.	Cultivo (BSL-4)  PCR  Serología	Tratamiento de soporte
<b>Enfermedad por virus de Powassan</b>	Virus de Powassan	Noreste y región de los grandes lagos de Estados Unidos, Canadá y Rusia	Picadura de garrapata ( <i>Ixodes scapularis</i> y otras)	Fiebre, malestar, diarrea, cansancio. En algunos casos evoluciona a meningitis – encefalitis	Cultivo (BSL-3) RT-PCR en suero y/o LCR Serología ELISA IgM en suero y/o LCR.	Sintomático y de soporte
<b>Esquistosomiasis aguda (o síndrome de Katayama)</b>	<i>Schistosoma</i> spp.	África subsahariana y Oriente Medio Costa de Brasil, Venezuela, Suriname e islas del Caribe Mekong, Indonesia, Filipinas, Laos / Camboya	Contacto con agua dulce	Fiebre, exantema, cefalea, dolor abdominal, diarrea, tos, hepatomegalia. Eosinofilia	Serología y examen de parásitos en heces (y orina, en caso de <i>S. hematobium</i> ) Antígeno (CAA) y PCR en suero son mucho más sensibles y permiten monitorización (solo en centros de referencia)	Fase aguda: Prednisona 0,5-1mg/kg +/- prazicuantel. Repetir prazicuantel pasadas 12 semanas.
<b>Estrongiloidiasis (especialmente, síndrome de hiperinfestación / estrongiloidiasis dseminada)</b>	<i>Stongyloides stercolaris</i>  <i>S. fuelleborni</i> subsp. <i>kellyi</i>	Ampliamente distribuido en regiones tropicales y subtropicales	Contacto con tierra  El síndrome de hiperinfestación y la estrongiloidiasis diseminada se asocian a	<i>Larva currens</i> , eosinofilia  Fiebre (puede presentarse sin eosinofilia) Shock, infiltrados pulmonares, diarrea y	Cultivo (Baermann) y examen directo de parásitos en esputo o heces  Serología  PCR en heces	Ivermectina

			condiciones de inmunosupresión	síntomas neurológicos. Sepsis por enteropatógenos		
<b>Fascioliasis</b>	<i>Fasciola hepatica</i>  <i>Fasciola gigantica</i>	Mundial  África y Asia	Consumo de berros u otras plantas acuáticas contaminadas con metacercarias	Fiebre, dolor abdominal, otros síntomas gastrointestinales, síntomas respiratorios (tos) y urticaria. Eosinofilia	Detección de huevos en heces o aspirados duodenales o biliares Serología: ELISA útil durante la fase aguda (S: 90%). No distingue de infecciones pasadas	Triclabendazol 1-2 días
<b>Fiebre amarilla</b>	Virus de la fiebre amarilla	África Central Centro y Sur de América	Picadura de mosquito ( <i>Aedes</i> spp. y <i>Haemogogus</i> spp. y <i>Sabethes</i> spp.)	Fiebre, dolor de cabeza, ictericia, dolor muscular, náuseas, vómitos y fatiga Posibilidad de evolución a síndrome de fiebre hemorrágica. Los casos graves pueden confundirse con malaria grave, leptospirosis, hepatitis viral (especialmente formas fulminantes), otras fiebres hemorrágicas, infección por otros flavivirus (como el dengue hemorrágico) e intoxicación.	Cultivo (BSL-3) sangre RT-PCR en sangre, suero o tejidos (buena sensibilidad) Inmunohistoquímica en biopsia hepática. Serología: IFI o ELISA IgM o IgG o técnicas de neutralización. Las técnicas serológicas cruzan con otros flavivirus y deben interpretarse con mucho cuidado en vacunados	Sintomático y de soporte
<b>Fiebre quintana (Bartonelosis)</b>	<i>Bartonella quintana</i>	Mundial	Parasitación por piojos corporales o de la ropa ( <i>Pediculus humanus corporis</i> ) Asociado a hacinamiento, desastres naturales, guerras, personas sin techo...	Fiebre, cefalea, dolores musculares con periodos de remisión Posibilidad de desarrollo de endocarditis	Cultivo (BSL-2) en sangre o en medios enriquecidos (poco S) o técnicas combinadas de cultivo en medios celulares y PCR (alta S) PCR en sangre (mediana sensibilidad) Serología: IFI (la detección de anticuerpos no es específica. Reacción cruzada entre las diferentes especies)	Gentamicina 14 días + Doxiciclina 4 semanas
<b>Fiebre hemorrágica argentina (mal de los rastrojos)</b>	Virus Junín	Argentina	Contacto con ambientes contaminados con secreciones de roedores ( <i>Calomys musculinus</i> )	Fiebre, cefalea, dolores musculares y artralgias, náuseas, vómitos, dolor abdominal.	Cultivo (BSL-4) sangre RT-PCR en sangre, LCR	Sintomático y de soporte Suero de paciente convaleciente* Ribavirina*

				Posibilidad de evolución a síndrome de fiebre hemorrágica, encefalitis. La ausencia de clínica respiratoria puede diferenciarlo de otras fiebres hemorrágicas		
<b>Fiebre hemorrágica boliviana</b>	Virus Machupo Virus Chapare	Bolivia	Contacto con roedores <i>Callomys callosus</i>  ¿?	Fiebre, cefalea, dolores musculares y artralgias, náuseas, vómitos, dolor abdominal Posibilidad de evolución a síndrome de fiebre hemorrágica, encefalitis	Cultivo (BSL-3) sangre RT-PCR en sangre o LCR	Sintomático y de soporte Suero de paciente convaleciente* Ribavirina*
<b>Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo</b>	Virus Crimea-Congo	Área mediterránea de Europa, Rusia, Turquía, Medio Oriente, Pakistán, y África Oriental y Occidental	Picadura de garrapata ( <i>Hyalomma</i> spp.) o contacto con sangre o tejidos de animales infectados durante o inmediatamente después del sacrificio La transmisión de persona a persona puede ocurrir en casos de contacto cercano con sangre, secreciones, órganos u otros fluidos corporales de personas infectadas.	Fiebre, cefalea, mialgias, mareos, dolor y rigidez de nuca, fotofobia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y dolor de garganta Puede evolucionar a síndrome de fiebre hemorrágica	Cultivo (BSL-4) sangre RT-PCR en sangre y otros fluidos Serología ELISA en sangre	Sintomático y de soporte Ribavirina*
<b>Fiebre hemorrágica de Omsk</b>	Virus Omsk (complejo)	Oeste de la Siberia Rusa, Republica de Kazakstán.	Picadura de garrapata ( <i>Dermacentor reticulatus</i> , <i>Dermacentor marginatus</i> , <i>Ixodes persulcatus</i> ). Cazadores y tramperos de ratas de agua (muskrats)	Fiebre, cefalea, dolor muscular severo, tos, náuseas, vómitos, exantema petequeial y sangrados.  1/3 de los pacientes desarrollan neumonía, nefrosis, meningitis-encefalitis o una combinación de estas complicaciones.	Cultivo (BSL-4) sangre RT-PCR en sangre o en LCR	Sintomático y de soporte

				Puede evolucionar a síndrome de fiebre hemorrágica		
<b>Fiebre hemorrágica venezolana</b>	Virus Guaranita	Venezuela	Inhalación de aire contaminado con secreciones de roedores ( <i>Zygodontomys brevicauda</i> y <i>Sigmodon hispidus</i> )	Fiebre, cefalea, dolores musculares y artralgias, signos respiratorios de vías altas, tos, náuseas, vómitos, dolor abdominal Posibilidad de evolución a síndrome de fiebre hemorrágica o meningoencefalitis	Cultivo (BSL4) sangre RT-PCR en sangre o secreciones	Sintomático y de soporte Suero de paciente convaleciente*
<b>Fiebre de Lassa</b>	Virus de Lassa	África occidental, incluidos Sierra Leona, Liberia, Guinea y Nigeria	Contacto con orina y heces de roedores ( <i>Mastomys natalensis</i> ). Inhalación del virus vehiculado en pequeñas partículas de aire contaminado con las secreciones de estos roedores. Contacto con secreciones de pacientes afectados.	Fiebre, exantema petequeal, mialgia, artralgia, cefalea, signos meníngeos, hipoacusia, dolor retroesternal, coagulopatía, miocarditis o encefalitis. Signos analíticos de fiebre hemorrágica	Cultivo (BSL-4) RT-PCR en sangre o LCR Serología: pruebas rápidas de antígenos, detección de anticuerpos (ELISA)	Sintomático y de soporte Ribavirina
<b>Fiebre del Nilo Occidental</b>	Virus del Nilo occidental	África, Europa, Oriente Medio, Asia occidental y Australia. América desde Canadá hasta Venezuela.	Picadura de mosquito ( <i>Culex</i> spp.)	Fiebre, cefalea, artralgias, diarrea, vómitos, exantema Posibilidad de desarrollo de encefalitis, meningitis,	Cultivo (BSL-3) en sangre y LCR RT-PCR en sangre y LCR Serología: (ELISA o neutralización) en sangre o LCR	Sintomático y de soporte
<b>Fiebre del Valle del Rift</b>	Virus del Valle del Rift	África subsahariana, Egipto, Arabia Saudita, Yemen	Contacto directo o indirecto con la sangre o los órganos de animales infectados. Manipulación de tejidos animales Picadura de mosquito ( <i>Aedes</i> spp., <i>Culex</i> spp. <i>Anopheles</i> spp., <i>Ochlerotatus caspius</i> y otros)	Fiebre, cefalea, mialgias que se autolimitan Posibilidad de formas oculares con visión borrosa o disminuida; meningoencefalitis y desarrollo de síndrome de fiebre hemorrágica	Cultivo (BSL-3) en sangre RT-PCR en sangre o LCR Serología: ELISA	Sintomático y de soporte
<b>Fiebre de Oropuche</b>	Virus Oropuche	Brasil, Panamá, Perú. Guayana francesa, Trinidad y Tobago	Picadura de mosquito ( <i>Aedes serratus</i> , <i>Culicoides paraensis</i> , <i>Culex quinquefasciatus</i> )	Fiebre, cefalea, escalofríos, artromialgias, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea. Exantema.	Cultivo (BSL-3) en sangre RT-PCR en sangre y LCR Serología: ELISA (IgM e IgG) en suero y LCR con	Sintomático y de soporte

				Posibilidad de meningitis o encefalitis	alta sensibilidad y especificidad. IFI	
<b>Fiebre Q</b>	<i>Coxiella burnetii</i>	Mundial	Contacto con animales o inhalación de productos procedentes de animales infectados. En épocas ventosas se puede adquirir a distancia por inhalación de las formas vegetativas. Consumo de productos lácteos de animales infectados	Fiebre con intensa cefalea, artromialgias con o sin signos de afectación respiratoria de vías bajas. Hepatitis.	Cultivo en líneas celulares (BSL-3)  PCR en sangre (buena sensibilidad) Serología: IFI (títulos de IgM sugestivos. Necesidad de seroconversión de Ac IgG en fase II. Si Ac fase I > 800 igual o mayor a fase II vigilar evolución a infección persistente)	Doxiciclina durante 14 días
<b>Fiebre recurrente endémica</b>	Diferentes especies de <i>Borrelia</i> del grupo de las fiebres recurrentes	Mundial	Dormir en casas pobres en zonas rurales en las que hay abundancia de roedores y garrapatas blandas	Episodios febriles con tiritonas, cefalea, fotofobia, artromialgias, con frecuente acompañamiento de dolor abdominal y estado de confusión mental, de alrededor de 3 días de duración con episodios de remisión de 7 días. Posibilidad de exantema maculo-paular-petequial. Las recidivas suelen ser menos intensas. En ocasiones hemorragias nasales, hemoptisis... Posibilidad de complicación con meningitisd-encefalitis, meningoradiculitis, neumonía, otitis media asociada, miocarditis, hemorragia cerebral, fallo hepático	Cultivo en medio específico de sangre o LCR (BSK) muy poco sensible. Visualización de espiroquetas en sangre periférica teñida por Wright, Giemsa o Naranja de Acridina o durante una onda febril (S: 70%). También en microscopio de campo oscuro PCR en sangre durante una onda febril Serología poco específica por reacciones cruzadas (no recomendada)	Doxiciclina 7-10 días
<b>Fiebre recurrente epidémica</b>	<i>Borrelia recurrentis</i>	Posibilidad mundial	Parasitación por piojos corporales o de la ropa Asociada habitualmente a falta de higiene,	Similar a la fiebre recurrente endémica, aunque a menudo más	Cultivo en medio específico de sangre o LCR (BSK) muy poco sensible	Doxiciclina en dosis única

			hacinamiento, guerras y desastres naturales	grave y con más recurrencias	Visualización de espiroquetas en sangre periférica teñida por Wright o Giemsa durante una onda febril (menos sensible que en la forma endémica). También en microscopio de campo oscuro. PCR en sangre durante una onda febril Serología poco específica por reacciones cruzadas (no recomendada)	
<b>Fiebre tifoidea y otras salmonelosis</b>	<i>Salmonella enterica</i> (diferentes serogrupos como <i>Salmonella Typhi</i> ...)	Mundial Más frecuente en países pobres	Ingesta de agua o alimentos contaminados o contacto con animales	Fiebre (en algunos casos precedidos de diarrea), cefalea, sudoración y con menos frecuencia tos, dolor abdominal o exantema máculo papular asalmonado en troco (roseala). Puede haber confusión mental y observarse bradicardia relativa. Puede complicarse con hemorragia digestiva y perforación intestinal, pancreatitis, S. de Guillain- Barre, meningoencefalitis, neumonía...	Cultivo (BSL-2) de sangre, heces, médula ósea o fluidos estériles (S hasta el 90%) PCR en sangre, heces (incluido en FilmArray <sup>®</sup> ), médula ósea o fluidos estériles Serología: aglutinaciones con insuficiente S y E	Ceftriaxona o Ciprofloxacino 10 días Si procedente de Irak o Pakistán: Meropenem
<b>Gripe</b>	Virus de la influenza A y B	Mundial	Contacto con otros pacientes u objetos recientemente contaminados. Contacto con aves enfermas	Fiebre, cefalea, artromialgias, acompañadas o no de síndrome respiratorio de vías altas y/o bajas. Posibilidad de múltiples complicaciones como neumonía, meningoencefalitis, miocarditis, S. de Guillain- Barré...	Cultivo de secreciones respiratorias (BSL-3) PCR en secreciones respiratorias	Sintomático Oseltamivir, Zanamivir

<p><b>Hantavirus</b> <b>Fiebre hemorrágica con síndrome renal</b></p>	<p>virus Hantaan, Seúl, Puumala y Dobrava</p>	<p>China Corea Finlandia, Alemania, Suecia y la parte europea de Rusia</p>	<p>Los vectores (roedores) difieren para cada especie viral, pero incluyen ratones, topillos, musarañas y ratas.</p>	<p><b>Fiebre hemorrágica con síndrome renal</b> Fiebre, hemorragias, hipotensión, afectación renal aguda (insuficiencia renal oligúrica, proteinuria, hematuria) Pueden presentar hemoconcentración, trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada (CID). <b>Síndrome cardio-pulmonar</b> Fiebre, tos, disnea con infiltrados intersticiales (edema pulmonar no cardiogénico), hipotensión o shock, dolor abdominal, petequias, coagulopatía.</p>	<p>PCR Serología</p> <p>PCR Serología</p>	<p>Tratamiento de soporte incluyendo terapia renal sustitutiva Ribavirina*</p> <p>Tratamiento de soporte Ribavirina* Anticuerpos monoclonales*</p>
<p><b>Síndrome cardio-pulmonar</b></p>	<p>Virus Andes</p>	<p>América del Norte América del Sur América del Sur</p>	<p>Los vectores (roedores) difieren para cada especie viral, pero incluyen ratones, topillos, musarañas y ratas. Existe transmisión de persona a persona en la infección por el virus de los Andes</p>	<p>Fiebre, cefalea, tos no productiva, dolor torácico pleurítico y astenia Signos radiológicos (tórax) en 5-10%: nódulos, adenopatías mediastínicas, signo del halo En inmunodeprimidos (VIH) posibilidad de formas diseminadas. Diferentes complicaciones como mediastinitis, pericarditis, afectación del SNC</p>	<p>Cultivo en BAL (S: 96%). Cultivo de tejidos afectados y otros fluidos (LCR) Visualización de levaduras en los tejidos afectados PCR en secreciones respiratorias, tejidos afectados y LCR</p>	<p>Itraconazol para enfermedad leve a moderada o anfotericina B para infección grave</p>
<p><b>Histoplasmosis</b></p>	<p><i>Histoplasma capsulatum</i></p>	<p>Mundial</p>	<p>A través de la inhalación de esporas (conidios) del suelo (a menudo suelo contaminado con guano de murciélago o excrementos de aves)</p>	<p>Síndrome mononucleósico, pero a diferencia del virus de Epstein-Barr no suele existir afectación faríngea ni linfadenopatía. Hepatitis febril leve Se puede complicar con Síndrome de Guillain-</p>	<p>Cultivo en sangre u orina (poca sensibilidad) Detección de antígeno pp65 en sangre o tejidos y PCR (más sensible) Serología sensible pero difícil de interpretar por persistencia de IgM y</p>	<p>Sintomático en inmunocompetentes</p>
<p><b>Infeción por citomegalovirus</b></p>	<p>Citomegalovirus</p>	<p>Mundial</p>	<p>Contacto próximo y contacto sexual</p>	<p>Síndrome mononucleósico, pero a diferencia del virus de Epstein-Barr no suele existir afectación faríngea ni linfadenopatía. Hepatitis febril leve Se puede complicar con Síndrome de Guillain-</p>	<p>Cultivo en sangre u orina (poca sensibilidad) Detección de antígeno pp65 en sangre o tejidos y PCR (más sensible) Serología sensible pero difícil de interpretar por persistencia de IgM y</p>	<p>Sintomático en inmunocompetentes</p>

				Barre, meningitis, encefalitis	reacciones cruzadas con otros herpesvirus	
<b>Legionelosis</b>	<i>Legionella</i> spp. (principalmente <i>Legionella pneumophila</i> )	Mundial	Inhalación de agua en aerosol que contiene la bacteria. Las fuentes de transmisión más comunes incluyen agua potable (a través de duchas y grifos), torres de enfriamiento, jacuzzis y fuentes decorativas.	Fiebre de Pontiac: Cuadro gripal, con fiebre, cefalea y mialgia.  La enfermedad del legionario suele cursar con neumonía grave  La hipofosfatemia puede orientar el diagnóstico	Cultivo en medio específico (CYE) y/o PCR en secreciones respiratorias (S: 80%) en e. Legionario. Hemocultivos muy poco sensibles. Antígeno de Legionela en orina (80%) en e. Legionario Serología (IFI, ELISA). Un título elevado >256 IFI altamente sugestivo. En 1/3 no hay seroconversión	Si neumonía: Levofloxacino o Azitromicina 5-7 días
<b>Leishmaniasis visceral</b>	<i>Leishmania donovani</i> <i>Leishmania infantum</i> <i>Leishmania tropica</i>	Posibilidad mundial con excepción de Australia, Islas del Pacífico, y zonas más al norte del planeta	Picadura de flebotomos ( <i>Phlebotomus</i> spp.)	Fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia (especialmente esplenomegalia) y pancitopenia.	Cultivo en medio específico en sangre, médula ósea (S: 86%), aspirado hepático o esplénico (S: 98%) Visualización microscópica de amastigotes en (tinciones de Wright o Giemsa) en extensiones de sangre periférica o médula ósea (poca sensibilidad) PCR en sangre, médula ósea, aspirado hepático o esplénico sensible y específicas Serología (IFI, ELISA) para la detección de IgM sensible	Anfotericina B liposomal, miltefosina, antimoniales pentavalentes y paromomicina
<b>Leptospirosis</b>	<i>Leptospira interrogans</i> y diferentes serovariedades  Existen otras <i>Leptospira</i> spp. que actúan como oportunistas	Distribución mundial La incidencia es mayor en climas tropicales Caribe, África subsahariana, Sudamérica, Sudeste asiático	Contacto con animales infectados o con sus fluidos corporales Contacto con agua contaminada por orinas de animales infectados o con comida contaminada Mayor riesgo en épocas de inundaciones	Fiebre, mialgias (muy características) y cefalea retro-orbitaria acompañada de náuseas, vómitos, tos seca y fotofobia que se autolimita en días. Ocasionalmente exantema pretibial.	Cultivo en medio específico en sangre, orina y tejidos (poco sensible) PCR en sangre, tejidos y orina (sensible) Serología (CLIA o ELISA) de IgM en sangre durante la fase aguda en sangre.	Doxiciclina o Ceftriaxona durante 7 días

				En un 10% a los 3 días del periodo agudo reaparece la fiebre y mialgias. Posibilidad de desarrollo de meningitis aséptica y de la forma grave o hemorrágica con insuficiencia renal, hepatitis icterica y datos de fiebre hemorrágica (enf. de Weil)	Confirmación mediante microaglutinación. En la fase convaleciente detección de Ac en suero y posibilidad de detección del agente en orina mediante visualización en campo oscuro o detección mediante PCR. Posibilidad de detección mediante PCR en LCR, biopsia renal, hepática	
<b>Malaria</b> <sup>38,40</sup>	Ver guías específicas	Ver guías específicas	Ver guías específicas	Ver guías específicas	Ver guías específicas	Ver guías específicas
<b>Marburg</b>	Virus de Marburg	África Sub-Sahariana	Contacto con murciélago de la fruta u otro animal intermediario Contacto con sangre o secreciones de enfermos de Marburg	Síndrome de fiebre hemorrágica. No se comunican casos asintomáticos u oligosintomáticos	Cultivo (BSL-4) en sangre o tejidos afectados RT-PCR en sangre o tejidos afectados Serología	Sintomático y de soporte Anticuerpos monoclonales*
<b>Mayaro</b>	Virus Mayaro	Principalmente en América del Sur y ocurre en pequeñas epidemias esporádicas	Picadura de mosquito ( <i>Aedes aegypti</i> y <i>Aedes albopictus</i> )	Poliartritis/artralgia Fiebre, exantema, mialgias, fatiga y cefalea.	Cultivo (BSL-3) en sangre RT-PCR Serología ELISA	Sintomático y de soporte
<b>Melioidosis</b>	<i>Burkholderia pseudomallei</i>	Asia, Sudeste asiático, Australia (norte) También se han descrito casos en África, América y Oriente Medio	Contacto de piel dañada o mucosas con tierra o agua contaminadas. También inhalación o ingesta	Fiebre, neumonía, bacteriemia, abscesos hepáticos, musculares, osteoarticulares. Puede afectar sistema nervioso central	Hemocultivos Cultivo de pus de absceso PCR	Meropenem o ceftazidima (2-8 semanas) seguido de cotrimoxazol (3-6 meses) o amoxicilina/clavulánico
<b>M-Pox</b>	Virus del M-Pox	Mundial	Contacto sexual y otros contactos físicos prolongados	Posibilidad de fiebre, cefalea, artromialgias. Exantema con desarrollo de vesículas, pústulas en zonas de contacto (periorales, oro-faringe, genitales...) Posibilidad de complicaciones graves como neumonía, meningoencefalitis	Cultivo y/o PCR de secreciones oro-nasofaríngeas faríngeas o hisopado o biopsia de las lesiones cutáneas Serología: detección por ELISA de IgM o seroconversión IgG	Sintomático Tecovirimat oral o endovenoso. En casos graves o con contraindicación de tecovirimat se puede solicitar brincidofovir*
<b>Paracoccidiodomicosis</b>	<i>Paracoccidioides</i>	América Central y del Sur	Inhalación de esporas	Fiebre	Serología PCR	Itraconazol o Anfotericina B

				Tos, disnea, infiltrados pulmonares, también boca y vías aéreas altas Linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, lesiones cutáneas		Cotrimoxazol
<b>Parvovirus (Eritema infeccioso o quinta enfermedad)</b>	Parvovirus B19	Mundial	Contacto con otros pacientes infectados	Fiebre (15-30% de los pacientes), malestar general, dolor de cabeza, mialgia, náuseas y rinorrea. A los 7 días exantema rojo-brillante en mejillas. Puede aparecer también un exantema maculo-papular difuso. Puede manifestarse como exantema purpúrico, eritema multiforme que afecta a manos y pies (en calcetín). Puede ser causa de anemia (crisis aplásica) y de artritis y de otras complicaciones (miocarditis...)	PCR en sangre Serología con interpretación de los resultados serológicos de IgM e IgG difíciles de interpretar	Sintomático
<b>Peste</b>	<i>Yersinia pestis</i>	Madagascar, Perú, República Democrática del Congo. Uganda, Argelia, Libia, China, USA	Parasitación por pulgas ( <i>Xenopsylla cheopis</i> , <i>Synopsyllus fonquerniei</i> , <i>Pulex irritans</i> ); contacto con roedores o inhalación de sus productos	Fiebre elevada y cefalea, y otros síntomas pseudogripales, dolor abdominal, con rápida progresión. Puede llegar a ser rápidamente fatal. La peste bubónica con presencia de linfadenopatías dolorosas de gran tamaño aparece en el 80-85% de los casos. La forma septicémica en el 10% y la neumónica en el 5%)	Cultivo de sangre (S:96%), ganglios linfáticos Visualización de cuerpos de Döhle y granulaciones tóxicas en tinciones de sangre periférica. Visualización en sangre periférica (Wright, Giemsa, Wayson) de bacilos Gram (-) de morfología típica PCR de sangre, nódulo linfático o esputo. Existe un test de detección rápido del antígeno capsular	Gentamicina o Estreptomina o Doxiciclina durante 10 días

<b>Rickettsiosis</b>	Diferentes especies de <i>Rickettsia</i> de los grupos de las fiebres manchadas (GFM) y grupo tífus (GT) y <i>Orientia tsutsugamushi</i>	Mundial en función de la presencia del artrópodo vector y especie de <i>Rickettsia</i>	Pulgas, piojo corporal o de la ropa, garrapatas duras, trombiculídeos, otros ácaros.	Habitualmente comienzo súbito con fiebre, artromialgias y desarrollo de exantema maculo-papular (afectación de palmas y plantas en las provocadas por GFM) que puede hacerse purpúrico. En algunos pacientes afectos de rickettsiosis provocadas por GFM se puede observar una escara incluso antes del comienzo de la fiebre que es altamente sugestiva de rickettsiosis. También se observa escara en las infecciones por <i>O. tsutsugamushi</i> Posibilidad de múltiples complicaciones como gangrenas distales de miembros, alteraciones graves de la coagulación, meningoencefalitis, neumonitis, pleuropericarditis, miocarditis...	Cultivo en líneas celulares (BSL-3) PCR frente a diferentes dianas en sangre o muestras cutáneas. En el caso de escara el hisopado y procesamiento para PCR es sensible específico y no invasivo. Serología: presencia de IgM en suero (IFI) altamente sugestiva pero no permite llegar a especie y tiene numerosos falsos positivos. La seroconversión de IgG permite el diagnóstico de rickettsiosis en >90% pero no es específico de especie ya que estas que cruzan entre sí.	Doxiciclina durante 2 a 14 días en función de la respuesta y cuadro clínico) La alternativa puede ser un macrólido tipo azitromicina o cloranfenicol
<b>Rickettsiosis transmitidas por piojos</b>						
Tífus exantemático o epidémico	<i>Rickettsia prowazekii</i>	Posibilidad Mundial	Parasitación por <i>Pediculus humanus corporis</i> . Contacto con ardillas voladoras y/o sus artrópodos en USA. Asociada habitualmente a falta de higiene, hacinamiento, guerras y desastres naturales	Fiebre, cefalea, artromialgias, confusión, exantema maculo-papular o purpúrico (sin afectación habitual de palmas y plantas). Ausencia de escara. Es una de las formas más graves de rickettsiosis y con más complicaciones.	Cultivo (BSL-3) PCR Serología	Doxiciclina
<b>Rickettsiosis transmitidas por pulgas</b>						

Tifus endémico o murino	<i>Rickettsia typhi</i>	Mundial en climas templados y más frecuente en puertos marinos	<i>Xenopsylla cheopis</i> y <i>Ctenocephalides felis</i>	Fiebre, cefalea, artromialgias, confusión, exantema maculo-papular o purpúrico. Ausencia de escara. La Insuficiencia renal se comunica con relativa	Cultivo (BSL-3) PCR Serología	Doxiciclina
Fiebre manchada por pulgas	<i>Rickettsia felis</i>	Mundial	<i>Ctenocephalides felis</i>	Fiebre, cefalea, artromialgias, confusión, exantema maculo-papular. Posibilidad de escara y en ocasiones ausencia de exantema.	Cultivo (BSL-3) PCR Serología	Doxiciclina
<b>Rickettsiosis transmitidas por garrapatas o fiebres manchadas por garrapatas</b>	Diferentes especies de <i>Rickettsia</i>	Mundial	Paseos por zonas herbosas en las que hay garrapatas (presencia de animales)	Fiebre, cefalea, artromialgias, exantema que afecta a palmas y plantas (maculo-papular o petequial o vesicular). Posibilidad de una o más escaras. Posibilidad de linfangitis. Posibilidad de complicaciones tipo meningocéfalitis, miocarditis, shock séptico...	Ver generalidades de <i>Rickettsia</i> Alto rendimiento de PCR y cultivo en hisopado de escara (si presente)	Doxiciclina
DEBONEL/TIBOLA	<i>Rickettsia slovacica</i> , <i>Ca. Rickettsia rioja</i> , <i>Rickettsia raoultii</i>	Europa, Rusia	<i>Dermacentor marginatus</i> , <i>Dermacentor reticulatus</i>	Febrícula y raramente fiebre, cefalea, escara de predominio en cuero cabelludo y prácticamente en el 100% de los casos en la mitad superior del cuerpo (incluidos brazos), rodeado de eritema. Linfadenopatía satélite dolorosa. Posibilidad de miocarditis	Cultivo (BSL-3) PCR de escara Serología	Doxiciclina
Fiebre africana por garrapatas	<i>Rickettsia africae</i>	África Sub-Sahariana	<i>Amblyomma</i> spp.	Fiebre, cefalea, artromialgias, exantema (pocos elementos vesiculares). Posibilidad de más de una escara. Posibilidad de linfangitis	Cultivo (BSL-3) PCR de escara Serología	Doxiciclina

Fiebre botonosa o exantemática mediterránea	<i>Rickettsia conorii</i> y subespecies de <i>R. conorii</i>	Área mediterránea de Europa, Rusia(subspecie <i>Astrakhan</i> ), países bañados por el Mar Negro, África, India (subspecie <i>indica</i> )	<i>Rhipicephalus sanguineus</i> y otras <i>Rhipicephalus</i> spp.	Fiebre, cefalea, artromialgias, exantema maculo-papular y/o purpúrico. Hallazgo frecuente de escara	Cultivo (BSL-3) PCR de escara Serología	Doxiciclina
Fiebre botonosa americana	<i>Rickettsia parkeri</i>	USA, Perú, Brasil, Colombia, Argentina, Bolivia	<i>Ixodes scapularis</i> , <i>Amblyomma maculatum</i> , <i>A. triste</i> , <i>A. ovale</i> , <i>A. tigrinum</i>	Fiebre, cefalea, artromialgias, exantema maculo-papular. Posibilidad de escara	Cultivo (BSL-3) PCR de escara Serología	Doxiciclina
Fiebre manchada de Japón	<i>Rickettsia japonica</i>	Japón, Tailandia, Nepal	<i>Haemaphysalis hystricis</i> , <i>Haemaphysalis longicornis</i>	Fiebre, cefalea, artromialgias, exantema maculo-papular. Posibilidad de escara. Formas severas con gangrenas distales de miembros	Cultivo (BSL-3) PCR de escara Serología	Doxiciclina
Fiebre manchada del lejano este	<i>Rickettsia heilongjiangensis</i>	China y este de Siberia, Japón	<i>Haemaphysalis</i> spp.	Fiebre, cefalea, artromialgias, exantema maculo-papular. Posibilidad de escara y linfangitis	Cultivo (BSL-3) PCR de escara Serología	Doxiciclina
Fiebre de las Islas Flinders	<i>Rickettsia honei</i>	Islas Flinders, este de Australia, Tailandia, Nepal	<i>Bothriocroton hydrosauri</i> , <i>Ixodes tasmani</i> , <i>Haemaphysalis novaeguineae</i> , <i>Ixodes granulatus</i> , <i>Rhipicephalus haemaphysaloides</i>	Fiebre, cefalea, artromialgias, exantema maculo-papular y/o purpúrico. Posibilidad de escara	Cultivo (BSL-3) PCR de escara Serología	Doxiciclina
Fiebre manchada de las Montañas Rocosas	<i>Rickettsia rickettsii</i>	Norte América, Centro América y posiblemente la mayor parte de Sudamérica	<i>Dermacentor andersoni</i> , <i>Dermacentor variabilis</i> , <i>Rh. sanguineus</i> , <i>Amblyomma americanum</i> , <i>Amblyomma cajennense</i> (s.l.)	Fiebre, cefalea, artromialgias, exantema maculo-papular y/o purpúrico. Presencia de escara excepcional. Forma más severa de las rickettsiosis transmitidas por garrapatas con posibilidad de múltiples complicaciones, coagulopatía, gangrenas distales de extremidades	Cultivo (BSL-3) PCR de escara Serología	Doxiciclina
Infección por <i>Rickettsia aeschlimanni</i>	<i>Rickettsia aeschlimanni</i>	Mediterranean area, Africa, China	<i>Hyalomma</i> spp. <i>Rhipicephalus</i> spp.	Fiebre, cefalea, artromialgias, exantema	Cultivo (BSL-3) PCR de escara Serología	Doxiciclina

				maculo-paular. Posibilidad de escara. Descritas placas celulíticas similares al eritema migratorio de la b. de Lyme		
Infección por <i>Rickettsia helvetica</i>	<i>Rickettsia helvetica</i>	Europa	<i>Ixodes ricinus</i>	Fiebre, cefalea, con o sin exantema maculopapular. Posibilidad de meningitis.	Cultivo (BSL-3) PCR de escara Serología	Doxiciclina
Infección por <i>Rickettsia massilliae</i>	<i>Rickettsia massilliae</i>	USA, Argentina (posiblemente toda Sur América), área mediterránea	<i>Rhipicephalus sanguineus</i> complex	Fiebre, cefalea, exantema maculopapular o purpúrico. Posibilidad de escara	Cultivo (BSL-3) PCR de escara Serología	Doxiciclina
Infección por <i>Rickettsia monacensis</i>	<i>Rickettsia monacensis</i>	Europa. China	<i>Ixodes ricinus</i> y otras <i>Ixodes</i> spp.	Fiebre, cefalea, artromialgias, exantema maculo-paular. Posibilidad de escara	Cultivo (BSL-3) PCR de escara Serología	Doxiciclina
Infección por <i>Rickettsia sibirica mongolitimonae</i> o LAR (lymphangitis associated rickettsiosis)	<i>Rickettsia sibirica mongolitimonae</i>	Área mediterránea, Sur África, Egipto. (Posiblemente en toda África)	<i>Hyalomma</i> spp. <i>Rhipicephalus pusillus</i>	Fiebre, cefalea, con o sin exantema maculopapular. Posibilidad de escara. En 1/3 linfangitis. Posibilidad de miocarditis y sepsis	Cultivo (BSL-3) PCR de escara Serología	Doxiciclina
Tifus de Queensland	<i>Rickettsia australis</i>	Oceania	<i>Ixodes</i> spp.	Fiebre, cefalea, artromialgias, exantema maculo-paular, vesicular	Cultivo (BSL-3) PCR de escara Serología	Doxiciclina
Tifus por garrapatas del norte de Asia	<i>Rickettsia sibirica sibirica</i>	Rusia, Siberia	<i>Dermacentor nuttali</i>	Fiebre, cefalea, artromialgias, exantema maculo-paular. Posibilidad de escara	Cultivo (BSL-3) PCR de escara Serología	Doxiciclina
<b>Rickettsiosis transmitidas por otros ácaros</b>						
Rickettsiosis variolónica (Rickettsial pox)	<i>Rickettsia akari</i>	Mundial	Contacto con los ácaros del ratón común ( <i>Liponyssoides sanguineus</i> )	Fiebre, exantema vesicular. Presencia de escara	Cultivo (BSL-3) PCR de escara Serología	Doxiciclina
Fiebre de los matorrales	<i>Orientia tsutsugamushi</i>	Kazakhstan, Uzbekistan, Afghanistan, Pakistan, India, Nepal, Bangladesh, Myanmar, Vietnam, Cambodia, Sri Lanka, Singapur, Brunei, Taiwan,	Picadura de trombiculidos ( <i>Leptotrombidium</i> spp.) No determinado en Chile (Islas Chiloé) ni en Emiratos Árabes	Fiebre, cefalea, mialgias exantema maculo-papular y/o purpúrico, linfadenopatía. Mancha negra.	Cultivo (BSL-3) PCR de escara Serología	Doxiciclina

		Nueva Guinea, Flippinas, China, Malasia, Indonesia, Thailandia, Emiratos Árabes, Chile		Las formas graves se asocian frecuentemente con insuficiencia renal y afectación neurológica		
<b>Rubeola</b>	Virus de la rubeola		Inhalación de productos respiratorios	Febrícula, exantema maculo-papular en cara, tronco y extremidades; linfadenopatía occipital y retroauricular	Cultivo en secreciones nasofaringe RT-PCR en secreciones nasofaringe Serología: ELISA IgM o seroconversión IgG	Sintomático
<b>Sífilis (secundaria)</b>	<i>Treponema pallidum</i>	Mundial	Prácticas sexuales	Fiebre con o sin clínica respiratoria y desarrollo de exantema maculo-papular que afecta a palmas y plantas. Posibilidad de enantema. Posibilidad de complicación con meningoencefalitis y carditis	Serología treponémica (ELISA, FTA, TPHA) y no treponémica (RPR)	Penicilina G benzatina en dosis única
<b>Síndrome de trombocitopenia febril grave</b>	Virus del síndrome de trombocitopenia febril grave (SFTSV)	China, Corea, Japón Posiblemente en otras áreas del este asiático	Picadura de garrapata <i>Haemaphysalis longicornis</i> , y probablemente <i>Amblyomma testudinarium</i> , <i>Ixodes nipponensis</i> , y <i>Rhipicephalus microplus</i> Contacto with patients with severe forms (sanitary workers and familiar). Companion animals such as infected cats, dogs and ferrets? Sexual transmission?	Fiebre elevada, diarrea, náuseas, vómitos que pueden evolucionar rápidamente a fallo multiorgánico. Signos analíticos de fiebre hemorrágica	Cultivo (BSL-3) RT-PCR (saliva, sangre) Serología (IFI, ELISA) (baja sensibilidad)	Sintomático y de soporte Favipiravir* Anticuerpos monoclonales*
<b>Sarampión</b>	Virus del sarampión	Mundial (más frecuente en países pobres)	No vacunación y contacto con pacientes afectados de sarampión	Tras inicio de clínica que recuerda a un resfriado con fiebre elevada, tos y conjuntivitis con exantema maculo-papular que afecta a cara y cuerpo. En la mucosa oral se pueden observar pequeñas manchas blancas denominadas "manchas de	Cultivo de sangre, aspirado naso-faríngeo y orina RT-PCR de sangre, aspirado naso-faríngeo o orina. Serología para la detección de Ac IgM o seroconversión de IgG	Sintomático

				<p>Koplik” antes de que brote el exantema</p> <p>Complicaciones: encefalitis, ceguera, otitis, neumonía...</p>		
<p><b>Tripanosomiasis africana (Enfermedad del sueño)</b></p>	<p><i>Trypanosoma brucei</i></p> <p><i>T. b. rhodesiense</i></p>	<p>Endémica del África subsahariana rural.</p> <p><i>T. b. rhodesiense</i> África oriental y sudoriental, principalmente Tanzania, Uganda, Malawi, Zambia y Zimbabue.</p>	<p>Picadura de una mosca tsetse infectada (<i>Glossina spp.</i>).</p>	<p><u><i>T. b. rhodesiense</i></u></p> <p>Fiebre, cefalea, milagias, chancro en el sitio de la picadura, exantema, trombocitopenia.</p> <p>Puede detectarse esplenomegalia, y complicarse con insuficiencia renal o disfunción cardíaca. Alteración del ciclo del sueño, deterioro mental</p>	<p>Identificación de parásitos en muestras de sangre (capa leucocitaria), líquido o tejido del chancro, aspirado de ganglios linfáticos o líquido cefalorraquídeo. A todos los pacientes diagnosticados con tripanosomiasis africana se debe realizar examen de líquido cefalorraquídeo.</p>	<p>Suramina, Melarsoprol, Eflornitina, Fexinidazol</p>
	<p><i>T. b. gambiense</i></p>	<p><i>T. b. gambiense</i> África central y áreas de África occidental, particularmente en partes de la República Democrática del Congo, así como en la República Centroafricana, Angola, Sudán del Sur, Guinea, Gabón, Congo, Chad, (norte) de Uganda.</p>		<p><u><i>T. b. gambiense</i></u></p> <p>Fiebre, cefalea, malestar general, mialgia, artralgia, edema facial, prurito, linfadenopatía, somnolencia diurna y alteración del sueño nocturno, déficits neurológicos focales</p>		

<b>Usutu</b>	Virus Usutu	África, Europa occidental	Picadura de mosquitos del género <i>Culex</i> con posibilidad de otros géneros de mosquitos	Fiebre elevada con o sin exantema, cefalea y posible desarrollo de meningitis y/o encefalitis y/o parálisis flácida (raro). La mayoría de las infecciones son asintomáticas	Escasa rentabilidad del cultivo por existir viremia de corta duración PCR en sangre y/o LCR Serología: detección de anticuerpos IgM (ELISA). Reacciones cruzadas serológicas con otros flavivirus (necesidad de confirmación con pruebas de neutralización por reducción de placas) Existe también la posibilidad de estudios inmunohistoquímicos.	Sintomático
<b>VIH</b>	VIH	En todo el mundo, frecuente en África subsahariana	Transmisión sexual, parenteral, contacto con sangre / fluidos, transmisión vertical,	Artralgia, fiebre, exantema, linfadenopatías, faringitis	RT-PCR Serología ELISA con detección de Ac y antígeno p24 (S y E 99% a partir de la 4 semana)	Terapia antirretroviral
<b>Zika</b>	Virus Zika	Américas, Caribe y las islas del Pacífico. África. Sudeste asiático	Picadura de mosquitos ( <i>Aedes aegypti</i> y <i>Aedes albopictus</i> y otros <i>Aedes</i> spp.) Contacto sexual con personas que hayan tenido una infección reciente	Fiebre, artralgias de pequeñas articulaciones de manos y pies, exantema maculo-papular (puede incluir palmas y plantas), ojos rojos  Posibilidad de desarrollo de S. de Guillain-Barré y alteraciones en el desarrollo fetal	Cultivo (BSL-2) PCR en sangre la primera semana y orina entre los 5 y 15 días. Serología (ELISA) para la detección de IgM y test de neutralización.	Sintomático

AINES: antiinflamatorios no esteroideos; BSL: nivel de bioseguridad (del inglés, *Biosafety Level*). CLIA: del inglés, *chemiluminescence immunoassay*. E: especificidad; ELISA: del inglés, *enzyme-linked immunosorbent assay*; GFM: grupos de las fiebres manchadas; GT: grupo tifus; HSH: hombres que tienen sexo con hombres; IFI: Inmunofluorescencia indirecta; LCR: líquido cefalorraquídeo; PCR: reacción en cadena de la polimerasa (del inglés, *polymerase chain reaction*); RT-PCR: PCR con retrotranscripción; S: sensibilidad

\*Fármacos experimentales o con escaso nivel de evidencia

**Tabla 2-A: Elementos claves en la historia clínica al viajero con síndrome febril**

<b>¿QUIÉN?</b>
Antecedentes personales de interés (incluyendo causas de inmunosupresión)
Enfermedades pasadas (incluyendo episodios previos de malaria o dengue) y vacunación recibida
Medicación actual (incluyendo fármacos inmunosupresores)
Embarazo
<b>¿DÓNDE?</b>
<b>Países y zonas visitadas</b> (incluyendo ruta de viaje / ruta migratoria): entornos rurales-urbanos
Tipo y lugar de alojamiento
Brotos: fuentes de información
<b>¿CUÁNDO?</b>
Fechas de viaje y duración de cada estancia
Preparación para el viaje: consejo pre-viaje y vacunación
Cumplimiento de quimioprofilaxis para la malaria durante y después
Asistencia sanitaria durante/después del viaje
Fecha de inicio de síntomas / inicio de fiebre: <b>periodo de incubación*</b>
<b>¿QUÉ? – Exposiciones de riesgo</b>
Actividades realizadas (esp. espeleología, contacto con agua dulce, caza, visita a zona selvática, visitas a cuevas o cenotes, safari)
Caminar en la tierra sin calzado
Contactos sexuales de riesgo
Contacto con animales
Picadura / contacto con artrópodos (mosquitos, moscas, pulgas, chinches, piojos...)
Ingesta de alimentos no cocinados, fruta no pelada, agua no embotellada, leche no pasteurizada, comida en puestos callejeros, carne o pescado crudos.
Contacto con agujas/sangre: tatuajes, transfusiones, acupuntura, drogas, piercing, dentista, asistencia sanitaria.

\***Periodo de incubación:** calculado desde último día de exposición en zona de riesgo, que habitualmente coincide con el último día de viaje.

**Tabla 2-B. Causas comunes de fiebre asociadas con el área geográfica de los viajes**

Destino	Común	Ocasional	Poco frecuente pero importante
<b>África Subsahariana</b>	Malaria, rickettsiosis	Esquistosomiasis aguda, fiebre tifoidea, dengue, chikungunya, zika, leptospirosis, meningococemia, absceso amebiano	Ébola, Marburg, Lassa, fiebre amarilla, FHCC, fiebre de West Nile, fiebre del Valle del Rift, peste, tripanosomiasis africana, leishmaniasis visceral
<b>Norte de África, Oriente Medio y resto de cuenca Mediterránea</b>	Fiebre tifoidea, hepatitis A	Fiebre botonosa, fiebre Q, brucelosis, esquistosomiasis aguda	MERS, fiebre de West Nile, FHCC, hantaviriosis, leishmaniasis visceral, dengue
<b>Europa Central y del Este y países escandinavos</b>		Lyme, TIBOLA, otras rickettsiosis	Hantaviriosis, fiebre de West Nile, encefalitis centroeuropea.
<b>Asia (excepto Oriente Medio)</b>	Dengue, fiebre tifoidea, malaria, leptospirosis	Chikungunya, zika, tifus murino y tifus de los matorrales, melioidosis, leishmaniasis visceral	Melioidosis, encefalitis japonesa, Nipah, rickettsiosis, hantaviriosis, rabia
<b>Norte de Australia e Islas del Pacífico</b>		Dengue, tifus de los matorrales, fiebre Q	Melioidosis, encefalitis del Valle de Murray, fiebre del Rio Ross
<b>América central, América del Sur y Caribe</b>	Dengue, chikungunya, leptospirosis, fiebre tifoidea, malaria	Histoplasmosis, rickettsiosis, zika, fiebre amarilla, leishmaniasis	Hantaviriosis, rabia, coccidiomycosis, paracoccidiomycosis, enfermedad de Chagas
<b>América del Norte</b>	Lyme, fiebre manchada de las Montañas Rocosas	Histoplasmosis, coccidioidomycosis	Fiebre de West Nile, babesiosis, Powasan. Encefalitis equina oriental y occidental, infección por <i>Naegleria fowleri</i> , dengue.

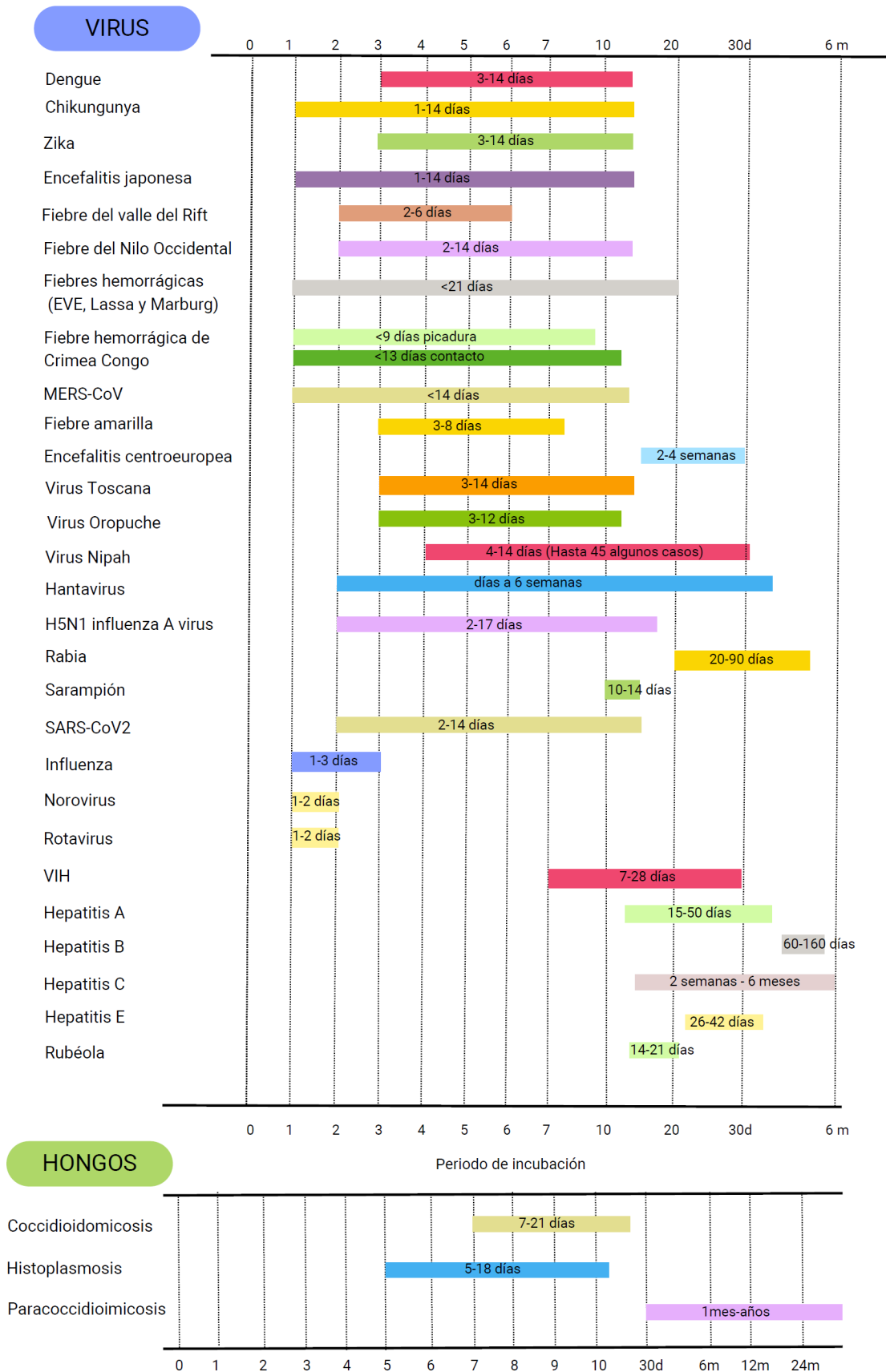
FHCC: Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo.

No se han incluido infecciones de distribución cosmopolita como VIH, tuberculosis, virus de hepatitis B y C, ni virus de mononucleosis.

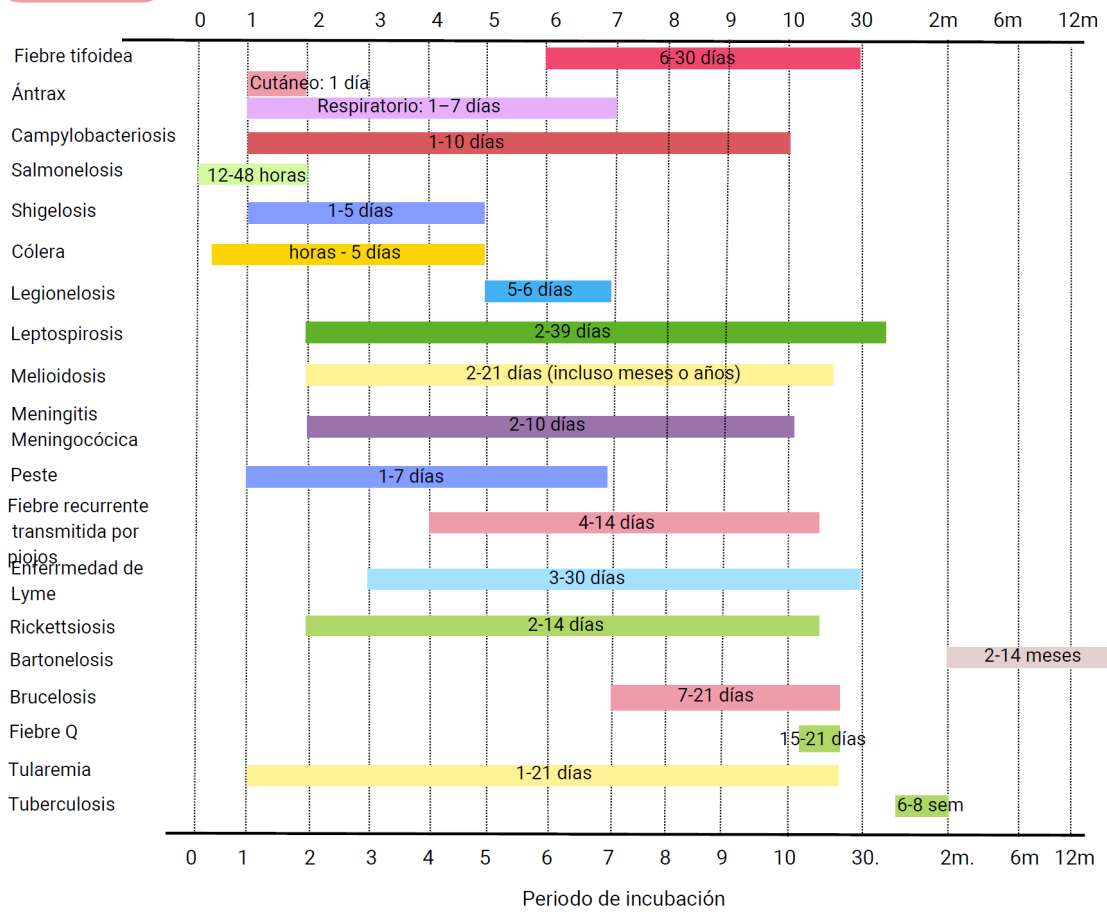
**Tabla 2-C: Fuentes de información para la consulta de brotes**

NOMBRE/SITIO WEB	DESCRIPCIÓN
<p>ProMED (<i>The Program for Monitoring Emergency Diseases</i>)</p> <p><a href="https://promedmail.org/">https://promedmail.org/</a></p>	<p>Programa de la Sociedad Internacional de Enfermedades Infecciosas.</p> <p>Se trata del mayor sistema público de notificación mundial de brotes de enfermedades infecciosas para obtener información actualizada sobre brotes emergentes y continuos.</p>
<p>Travel Health Pro (<i>National Travel Health Network and Centre</i>):</p> <p><a href="https://travelhealthpro.org.uk/">https://travelhealthpro.org.uk/</a></p>	<p>Organización gubernamental del Reino Unido que elabora información sobre salud en los viajes.</p> <p>Está dirigida a los profesionales sanitarios que asesoran a los viajeros. La información está disponible por países y como información de vigilancia de brotes.</p>
<p>CDC (<i>Centers for Disease control and prevention</i>)</p> <p><a href="https://wwwnc.cdc.gov/travel/destinations/list">https://wwwnc.cdc.gov/travel/destinations/list</a></p>	<p>Agencia nacional de Salud Pública de Estados Unidos.</p> <p>Tiene una sección específica sobre alertas sanitarias y brotes además de información de consejo al viajero, directorio por patologías, origen del viaje y recursos para profesionales sanitarios.</p>
<p>WHO</p> <p><a href="https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news">https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news</a></p>	<p>Recurso de la Organización Mundial de la Salud sobre los últimos brotes epidémicos confirmados.</p>

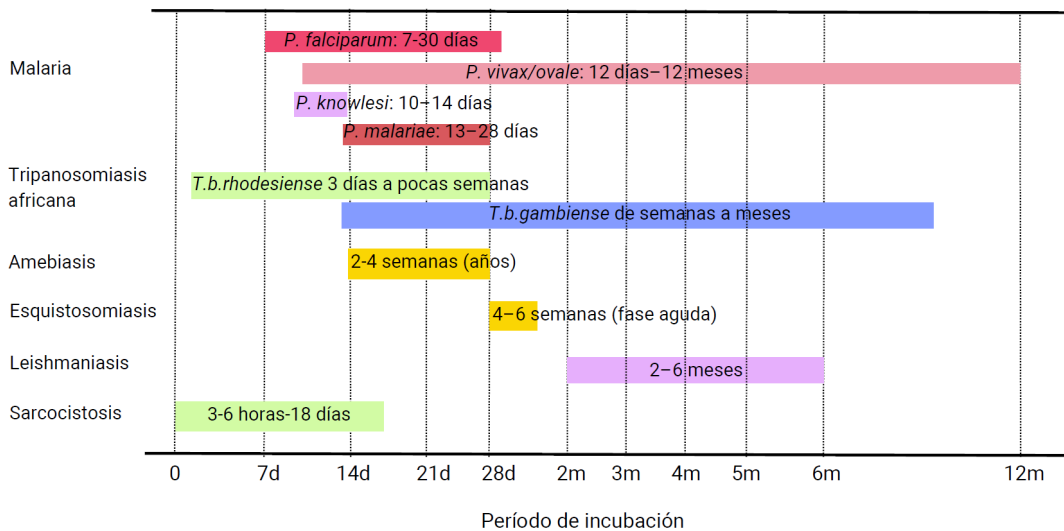
Figura 2-D. Periodos de incubación de las principales causas de fiebre importada



## BACTERIAS



## PARÁSITOS



**Tabla 2-E. Exposiciones de riesgo durante el viaje asociados a distintas causas de fiebre importada.**

FACTOR DE RIESGO	PATÓGENO RELACIONADO
Consumo de agua no potable, leche no pasteurizada, ciertos alimentos crudos o procedentes de puestos callejeros	Diarrea del viajero, gastroenteritis viral, giardiasis, salmonelosis no tifoidea, fiebre tifoidea, shigelosis, campilobacteriosis, hepatitis A y E, disentería amebiana, brucelosis, listeriosis, triquinosis.
Baños en agua dulce (incluyendo actividades como rafting, kayak, nadar en ríos y lagos) o inundaciones / huracanes	Leptospirosis, esquistosomiasis aguda.
Visita a cuevas, cenotes, excavaciones, zonas en construcción	Coccidioidomicosis, histoplasmosis.
Contacto de la piel con la tierra (caminar sin calzado, tumbarse en la arena sin toalla)	Estrongiloidiasis, melioidosis
Tatuajes, piercings, uso de drogas inyectables o procedimientos médicos (transfusión, inyecciones...)	Virus de Hepatitis B y C virus, primoinfección VIH, malaria, babesiosis, bartonelosis, enfermedad de Chagas aguda, HTLV-1.
Contacto sexual no protegido/contacto estrecho con otras personas	Primoinfección por herpes simple, primoinfección VIH, virus de hepatitis A, B o C, sífilis, gonorrea, linfogranuloma venéreo, Zika, Mpox, fiebres virales hemorrágicas, HTLV-1, sarampión.
Contacto estrecho con animales	Rickettsiosis, toxoplasmosis, carbunco, fiebre Q, Hantavirus, virus Nipah, virus Hendra, peste, psitacosis, Ébola, Lassa, enfermedades por ectoparásitos animales.
Mordedura/arañazo animales	Rabia, fiebre por arañazo de gato ( <i>B. henselae</i> ), fiebre por mordedura de rata (infección por <i>Spirillum minus</i> o <i>Streptobacillus moniliformis</i> ), infección por herpesvirus simio B.
Picadura de insectos	
Mosquitos	Malaria, dengue, chikungunya, Zika, encefalitis japonesa, fiebre amarilla, fiebre del Valle del Rift, infección por el virus del Nilo Occidental, filarias.
Garrapatas	Rickettsiosis, fiebre recurrente transmitida por garrapatas, enfermedad de Lyme, encefalitis transmitida por garrapatas, babesiosis, fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, tularemia, leishmaniasis.
Pulgas	Tifus murino, peste
Piojos	Fiebre recurrente transmitida por piojos ( <i>B. recurrentis</i> ), tifus epidémico ( <i>R. prowazekii</i> ), fiebre de las trincheras ( <i>Bartonella quintana</i> )
Ácaros	Fiebre de los matorrales, rickettsiosis cutánea ( <i>R. akari</i> )
Moscas	Leishmaniasis, tripanosomiasis africana, bartonelosis, filarias.
Triatomino	Enfermedad de Chagas aguda

**Tabla 2-F. Signos de alarma y/o gravedad en el paciente con fiebre importada**

Crterios clínicos	Crterios analíticos
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Letargia / obnubilación, meningismo, <math>\geq 2</math> crisis comiciales en 24 horas</li> <li>- Signos de sangrado (púrpura, petequias, sangrado gastrointestinal)</li> <li>- Cianosis, disnea</li> <li>- Dolor abdominal persistente, peritonismo, vómitos persistentes, ictericia</li> <li>- Oliguria o anuria</li> <li>- Necrosis acra</li> <li>- Shock</li> <li>- Pacientes inmunodeprimidos o con múltiple comorbilidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemoconcentración (aumento de <math>&gt; 20\%</math> del hematocrito basal del paciente)</li> <li>- Fracaso renal agudo</li> <li>- AST, ALT o GGT <math>&gt; 1000</math> UI/L o insuficiencia hepática</li> <li>- Plaquetas <math>&lt; 50 \times 10^9/L</math></li> </ul>

**Tabla 2-G. Signos de alarma de dengue y dengue grave**

Crterios clínicos	Crterios de laboratorio
<p><b><u>Signos de alarma</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dolor abdominal intenso o dolor a la palpación del abdomen</li> <li>- Vómitos persistentes</li> <li>- Acumulación de líquidos (ascitis, derrame pleural, derrame pericárdico)</li> <li>- Sangrado de mucosas</li> <li>- Letargia, agitación</li> <li>- Hepatomegalia <math>&gt; 2</math> cm</li> </ul> <p><b><u>Signos de dengue grave</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fuga grave de plasma</li> <li>- shock</li> <li>- distrés respiratorio</li> <li>- hemorragias graves</li> <li>- disfunción orgánica (alteración hepática, daño renal, cardiomiopatía, encefalopatía o encefalitis).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento de hematocrito coincidente con rápido descenso de número de plaquetas</li> </ul>

Adaptada de DENGUE: GUÍAS PARA LA ATENCIÓN DE ENFERMOS EN LA REGIÓN DE LAS AMÉRICAS 2015 ([https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/28232/9789275318904\\_esp.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/28232/9789275318904_esp.pdf?sequence=1&isAllowed=y)). WHO Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control 2009. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241547871>

Tabla 3-A. Diagnóstico diferencial de las principales etiologías de exantema febril importado

Frecuencia	Principales manifestaciones clínicas	Factores de riesgo	Áreas del planeta	Diagnóstico
<b>La más frecuente</b>	Exantema maculopapular de inicio en tronco se extiende a extremidades y cara, deja áreas de piel indemne (“islas blancas en el mar rojo”), cefalea, artralgias, mialgias, petequias en caso de trombocitopenia	Viajes prolongados, jóvenes y media edad, picadura de insectos	Trópicos y subtrópicos especialmente Sudeste Asiático	<b>Virus del Dengue</b>
<b>Comunes</b>	Exantema, pueden asociar escaras ( <i>tache noir</i> ) o adenitis, elevación de las enzimas hepáticas, microhematuria	Mordedura o contacto con garrapatas, contacto con animales silvestres, safaris	Amplia distribución geográfica, en África, Asia, Europa mediterránea	<b>Rickettsiosis</b>
	<i>Sarampión</i> : coriza, tos, conjuntivitis, manchas de Koplik, lesiones maculopapulares generalizadas <i>Rubeola</i> : artralgias, linfadenopatía transitoria <i>Varicela</i> : prurito, vesículas	Contacto con niños no vacunados, bajo nivel económico	Mundial	<b>Viriasis infantiles (sarampión, rubeola, varicela etc.)</b>
	Erupción maculopapular transitoria, dolor de garganta, linfadenopatías generalizadas	Fundamentalmente contacto sexual (VIH, sífilis) o contacto con niños (CMV, VEB)	En todo el mundo especialmente en África subsahariana.	<b>Otras infecciones (VIH, CMV, VEB, sífilis)</b>
	<i>Zika</i> : Exantema maculopapular intenso, fiebre menos elevada (hasta 38°C), artralgias poco dolorosas, conjuntivitis <i>Chikunguya</i> , exantema maculopapular 2-5 días tras la fiebre, artralgias muy intensas	Picadura de insectos (mosquitos)	Trópicos y subtrópicos	<b>Arbovirosis (Zika, Chikunguya)</b>
<b>Menos comunes</b>	<i>Fiebre tifoidea</i> : manchas rosadas, náuseas, clínica digestiva, cefalea <i>Leptospirosis</i> : lesiones maculopapulares, ictericia, inyección conjuntival, eritema nodoso <i>Brucelosis</i> : eritema nodoso, dolor articular	<i>Fiebre tifoidea</i> : ingestión de alimentos y aguas contaminadas <i>Leptospirosis</i> : exposición al agua contaminada <i>Brucelosis</i> : ingestión de lácteos no pasteurizados	Distribución muy amplia en áreas tropicales y subtropicales	<b>Infecciones tropicales bacterianas (fiebre tifoidea, leptospirosis, brucelosis, etc)</b>
	Días después de la toma de medicación similares a los exantemas virales, fiebre, prurito, eosinofilia Fundamentalmente en tronco y extremidades de forma simétrica y no suele afectar a la cara	Antecedentes de toma de medicamentos	Mundial	<b>Reacción medicamentosa</b>
<b>Raras</b>	Sepsis, petequias, purpura, coagulación	No vacunados, aglomeraciones, estación seca	Peregrinos del Hajj. cinturón de África	<b>Enfermedad meningocócica</b>

Sepsis, astenia, mialgias, sangrado, cefalea	Zonas en brote, zonas rurales, contacto con roedores, murciélagos, monos y artrópodos, contacto con pacientes o personas enfermas	Principalmente, en distintas áreas de África central y occidental	<b>Fiebres virales hemorrágicas</b>
Exantema, urticaria, angioedema, mialgias, artralgia, tos seca, diarrea, dolor abdominal, cefalea	Baños de agua dulce	Fundamentalmente África subsahariana y algunas regiones de Asia y América Latina (ver Tabla 1-B)	<b>Esquistosomiasis aguda</b>
Paucisintomáticas en ocasiones, adenitis, artralgias, clínica neurológica	zonas rurales, safaris, viajes prolongados	Áreas de África subsahariana	<b>Tripanosomiasis africana</b>

**Tabla 3-B. Principales causas de fiebre importada e ictericia**

Causas infecciosas
<ul style="list-style-type: none"><li>● Bacterianas: leptospirosis, fiebre enterica, sífilis secundaria, Fiebre Q, Rickettsiosis, Bartonelosis suramericana, <i>Borrelia recurrentis</i>, colangitis, sepsis, melioidosis...</li><li>● Víricas: VHA, VHE, VHB, VHC, VH delta, VIH, VEB, CMV, VHS, VVZ, F. amarilla, dengue, fiebres virales hemorrágicas (Lassa y otros arenavirus, Marburg, Ebola, FHCC, Fiebre del Valle del Rift, Hantavirus) ...</li><li>● Parasitarias: Absceso amebiano, leishmaniasis, tripanosomiasis africana, Toxocariasis, trematodos hepáticos (<i>Fasciola hepatica</i>, <i>Clonorchis sinensis</i> y <i>Opistorchis viverrini</i>)</li></ul>
Causas no infecciosas
<ul style="list-style-type: none"><li>● Autoinmunes: Hepatitis autoinmune, Lupus eritematoso sistémico,..</li><li>● Reacciones tóxico- medicamentosas: Anticonvulsivantes, Isoniacida, sulfonamidas, Rifampicina, anticonceptivos orales, paracetamol, alcohol,...</li><li>● Hemólisis: Hemólisis diferida por artemisinas, enfermedades hemolíticas,...</li></ul>

**Tabla 3-C. Principales causas de fiebre importada y adenopatías**

Adenopatías Generalizadas	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Bacteriana: Tuberculosis, fiebre tifoidea, brucelosis, leptospirosis, melioidosis, sífilis secundaria, peste...</li> <li>● Vírica: VEB, CMV, Rubeola, VIH, dengue, zika, chikungunya, Lassa, VHB, sarampión...</li> <li>● Fúngica: Blastomicosis, coccidioidomicosis e histoplasmosis</li> <li>● Parásitos: Toxoplasmosis, leishmaniasis</li> <li>● Causas No infecciosas: Neoplasias (linfoma, leucemia, melanoma, carcinoma metastásico...), reumatológicas (artritis reumatoide, sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, ...), enfermedades por deposito (Gusher, Neiman-Peak...), medicamentos (fenitoína, carbamazepina, alopurinol, sulfonamidas, atenolol, penicilina...)</li> </ul>	
Adenopatías localizadas	
Cabeza y cuello:	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Bacteriano: <i>S.aureus</i>, <i>Streptococcus pyogenes</i>, micobacterias (Tuberculosis y atípicas), <i>Bartonella henselae</i>, infecciones ORL y/o dentales, Rickettsias (sobre todo Debonel/Tibola), tularemia...</li> <li>● Vírico: Infecciones respiratorias altas virales, VEB, CMV, VIH, VHS, Coxackie, Mpox (occipital)...</li> <li>● Parásitos: Toxoplasmosis...</li> <li>● Neoplásico: Linfomas, carcinoma ORL y/o tiroides</li> </ul>
Supraclavicular;	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Infeccioso: Micobacterias, infecciones fúngicas, ...</li> <li>● Neoplasia: Pulmón, esófago, mediastino, intestinal, ovario, linfoma, mama</li> </ul>
Axilar:	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Infeccioso: Infecciones de piel (<i>S.aureus</i>, <i>streptococcus spp</i>), <i>Bartonella henselae</i>, brucelosis, tularemia, toxoplasmosis...</li> <li>● Neoplásico: Linfoma, mama, melanoma</li> <li>● Otros: Reacción a prótesis de mama,..</li> </ul>

Inguinal:	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Infeccioso: ITS, Mpox, celulitis,...</li> <li>● Neoplásico: Linfoma, carcinoma genital, melanoma...</li> <li>● Otros: Adenopatías reactivas benignas</li> </ul>
Sin localización predominante	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Rickettsias, Tripanosomiasis Africana y Americana, algunas formas de peste, leishmania...</li> </ul>

**Tabla 3-D. Principales causas de fiebre y eosinofilia.**

Causas infecciosas
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Parásitos: Esquistosomiasis (fiebre de Katayama), estrombiloidiasis (síndrome de hiperinfestación, estrombiloidiasis diseminada), síndrome Löeffler (<i>S. stercoralis</i>, <i>A. duodenale</i>, <i>N. americanus</i>, <i>A. lumbricoide</i>), toxocariasis (larva <i>migrans</i> visceral), triquinosis, fascioliasis, paragonimiasis.</li> <li>● Vírica: primoinfección por VIH.</li> <li>● Bacteriana: escarlatina, tuberculosis.</li> <li>● Fúngica: aspergilosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis.</li> </ul>
Causas no infecciosas
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Enfermedades autoinmunes y vasculitis</li> <li>● Reacciones tóxico-medicamentosas</li> </ul>

**Tabla 4-A. Resumen de la evidencia sobre uso de proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT) en fiebre tropical o importada**

Artículo	Diseño	Resultados	Conclusiones
Hu (2017)	Metaanálisis (17 artículos)  Identificación de <b><u>infecciones bacterianas graves*</u></b> (respecto a infecciones no bacterianas)	<b>Sens:</b> PCT: 85% (IC95%: 78 – 91) vs. PCR: 69% (IC95%: 49 – 83); p< 0.05  <b>Esp:</b> PCT: 80% (IC95%: 65 – 90) vs. PCR 78% (IC95%: 70 – 78); p> 0.05	PCT más sensible que PCR para detección de infecciones bacterianas graves* (respecto a infecciones no bacterianas) pero sin diferencias en cuanto a especificidad.
Bertoli (2020)	Metaanálisis (8 artículos)  TDR para diagnóstico de <b><u>causas bacterianas de fiebres no-maláricas en países de baja renta</u></b> (en comparación a fiebres no-maláricas de causa no bacteriana)	PCR: Área bajo la curva: 0.77 (IC95%: 0.73–0.81)  PCT: datos no concluyentes	PCR presentó buena precisión para distinguir infecciones bacterianas de no bacterianas (en pacientes con fiebres no maláricas en países de baja renta).
Otten (2021)	Metaanálisis (41 artículos)* <sup>2</sup>  Identificación <b><u>de causas bacterianas en pacientes con fiebres indiferenciadas no-maláricas en Asia y África</u></b> (en comparación a causas víricas)	<b>PCR&lt;10mg/L:</b> Sens 52% (IC95%: 48 – 56) y Esp 95% (IC95%: 93 – 97) para infecciones víricas  <b>PCR&gt; 40mg/L:</b> Sens 74% (IC95%: 70 – 77) y Esp 84% (IC95%: 84 – 87) para infecciones bacterianas	Estos dos puntos de corte de PCR podrían ayudar a discriminar infecciones bacterianas de víricas en pacientes con fiebres indiferenciadas no-maláricas en zonas tropicales.

\* Infección bacterianas graves definidas como: bacteriemia, neumonía, meningitis, infección del tracto urinario, osteomielitis o artritis séptica.

<sup>2</sup> 8 estudios incluidos para el análisis de casos individuales.

**Tabla 7-A. Aislamientos a considerar durante la hospitalización del paciente con fiebre importada colonizado por bacterias multirresistentes**

<b>Microorganismo</b>	<b>Medidas de Aislamiento</b>	<b>Tratamiento descolonizador</b>	<b>Finalización de las medidas de aislamiento</b>
<p>Enterobacteria productora de <math>\beta</math>-lactamasas de espectro extendido (BLEE)</p> <p><i>* E.coli no suele precisar aislamiento salvo en caso de brote epidémico nosocomial o en unidades de alto riesgo (seguir las recomendaciones de cada centro)</i></p>	Aislamiento de contacto	NO	<p>· En general, mantener durante toda la hospitalización aguda.</p> <p>· Se podría considerar la interrupción de las precauciones de contacto si se cumplen todas las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ausencia de infección activa por microorganismos BLEE.</li> <li>- ausencia de tratamiento antibiótico activo frente a gérmenes BLEE (en las 72 horas previas).</li> <li>- dos cribados negativos consecutivos separados una semana entre sí.</li> </ul>
Enterobacteria resistente a carbapenémicos (ERC)	Aislamiento de contacto	NO	Mantener durante toda la hospitalización aguda.
<i>Staphylococcus aureus resistente a meticilina (SARM)</i>	Aislamiento de contacto	SI	<p>· En general, mantener durante toda la hospitalización aguda.</p> <p>· Se podría considerar la interrupción de las precauciones de contacto si se cumplen todas las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ausencia de infección activa.</li> <li>- ausencia de tratamiento antibioterápico activo frente a SARM (en las 48 horas previas).</li> <li>- dos cribados negativos consecutivos separados al menos 48 horas entre sí (en el caso de que el paciente haya recibido tratamiento descolonizador, no realizar frotis nasal antes de las 48 horas de finalizado el mismo).</li> </ul>

Basado en la "Guía de aislamientos para la prevención de las enfermedades transmisibles en el hospital" de la Sociedad Andaluza de Medicina Preventiva, Salud Pública y Gestión Sanitaria (SAMPSPGS). Edición Mayo 2022.  
<https://www.sociedadandaluzapreventiva.com/wp-content/uploads/Guia-de-aislamientos-para-la-prevencion-de-las-enfermedades-transmisibles-en-el-hospital.pdf>

Tabla 7-B. Enfermedades de declaración obligatoria (EDO) en España en 2023, según carácter urgente, precauciones y duración de las precauciones

Enfermedades de declaración obligatoria (EDO)	Tipo EDO	Precauciones	Duración de las precauciones	Comentario
<b>Botulismo</b>	U	E		
<b>Brucelosis (fiebre mediterránea o de Malta)</b>	U	E		
<b>Campilobacteriosis</b>		E <sup>1</sup>		
<b>Carbunco (o ántrax):</b>				
Cutáneo		E		
Cutáneo con lesiones extensas que drenan mucho		C	Hasta el cese del drenaje o hasta que el drenaje pueda ser contenido	
Pulmonar		E		
Ambiental (presencia de polvo que puede contener esporas)		A,C	Hasta descontaminación ambiental	
<b>Criptosporidiosis</b>		E <sup>1</sup>		
<b>Cólera</b>	U	E <sup>1</sup>		
<b>Dengue</b>	U <sup>c</sup>	E		
<b>Difteria:</b>				
Cutánea		C	CN <sup>2</sup>	
Faríngea		G	CN <sup>2</sup>	
<b>Encefalitis transmitidas por garrapatas</b>		E		
<b>Encefalopatías espongiformes transmisibles humanas (incluye enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, vECJ)</b>		E <sup>3</sup>		
<b>Enfermedad invasora por <i>Haemophilus influenzae</i></b>	U			
Con clínica de meningitis		G	H (24h)	
Con clínica de epiglotitis		G	H (24h)	
Con clínica de neumonía en niños		G	H (24h)	
Con clínica de neumonía en adultos		E		
<b>Enfermedad meningocócica</b>	U	G	H (24h)	<i>Valorar quimioprofilaxis en los contactos estrechos</i>
Con clínica de meningitis		G	H (24h)	
Con clínica de neumonía		G	H (24h)	
<b>Enfermedad neumocócica invasora</b>	U	E		
<b>Enfermedad por virus Chikungunya</b>	U <sup>c</sup>	E		
<b>Fiebre amarilla</b>	U	E		
<b>Fiebre del Nilo Occidental</b>	U	E		
<b>Fiebre exantemática mediterránea</b>		E		
<b>Fiebre Q</b>		E		
<b>Fiebre recurrente transmitida por garrapatas</b>		E		

<b>Fiebre tifoidea/fiebre paratifoidea</b>	U <sup>a</sup>	E <sup>1</sup>		<i>El diagnóstico clínico de un caso antes de la confirmación microbiológica (por ej., caso con fiebre, estreñimiento, manchas rosadas e historial de viaje) sería suficiente para iniciar las medidas de salud pública, como la exclusión de casos y contactos en grupos de alto riesgo (por ej., manipuladores de alimentos)</i>
<b>Fiebres hemorrágicas víricas (Ébola, Marburg, Lassa, Crimea-Congo)</b>	U	G,C <sup>4</sup>	DE	
<b>Giardiasis</b>		E <sup>1</sup>		
<b>Gripe estacional</b>		G	D <sup>5</sup>	<i>Valorar profilaxis postexposición en contactos susceptibles de riesgo</i>
<b>Gripe humana por un nuevo subtipo de virus</b>	U	G	D <sup>5</sup>	
<b>Hepatitis A</b>	U <sup>a</sup>	E <sup>1</sup>	D <sup>6</sup>	<i>Los contactos cercanos de casos agudos de hepatitis A y hepatitis B pueden requerir de profilaxis. Los casos de hepatitis C que se sabe que son agudos deben ser seguidos rápidamente, ya que esto puede significar una transmisión reciente de una fuente que podría ser controlada.</i>
<b>Hepatitis B</b>		E		
<b>Hepatitis C</b>		E		
<b>Herpes zóster</b>				
Localizada en pacientes inmunodeprimidos o diseminada		A,C	D <sup>7</sup>	
Localizada en pacientes no inmunodeprimidos		E <sup>7</sup>		
<b>Hidatidosis</b>		E		
<b>Infección por <i>Chlamydia trachomatis</i> (genital, excluye linfogranuloma venéreo)</b>		E		
<b>Infección por cepa de <i>Escherichia coli</i> productoras de toxina Shiga o Verotoxina (enterohemorrágica 0157:H7)</b>	U	E <sup>1</sup>		
<b>Infección gonocócica</b>		E		
<b>Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana/Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH/SIDA)</b>		E		
<b>Legionelosis</b>	U	E		
<b>Leishmaniasis</b>		E		
<b>Lepra</b>		E		
<b>Leptospirosis</b>		E		
<b>Linfogranuloma venéreo</b>		E		
<b>Listeriosis</b>	U	E		
<b>Malaria</b>	U <sup>c</sup>	E		
<b>Mpox (viruela del mono)</b>	U	G,C <sup>18</sup>	Añadir precauciones de transmisión aérea hasta que se descarte la viruela humana	
<b>Parotiditis</b>		G	D <sup>8</sup>	<i>Valorar la profilaxis postexposición en los contactos susceptibles</i>
<b>Peste</b>	U			
<b>Poliomielitis</b>	U	C	DE	
<b>Rabia</b>	U	E		
<b>Rubéola</b>	U	G	D <sup>9</sup>	<i>Valorar la profilaxis postexposición en los contactos susceptibles</i>
<b>Rubéola congénita</b>	U	C	D <sup>9</sup>	
<b>Salmonelosis</b>		E <sup>1</sup>		
<b>Sarampión</b>	U	A	D <sup>10</sup>	<i>Valorar la profilaxis postexposición en los contactos susceptibles</i>
<b>SARS (en español: Síndrome Respiratorio Agudo Grave)</b>	U	A,C <sup>11</sup>		
<b>Shigelosis</b>		E <sup>1</sup>		

<b>Sífilis</b>		E		
<b>Sífilis congénita</b>		E		
<b>Tétanos/tétanos neonatal</b>		E		
<b>Tos ferina</b>		G	D <sup>12</sup>	<i>Valorar profilaxis en los contactos</i>
<b>Toxoplasmosis congénita</b>		E		
<b>Triquinosis</b>	U	E		
<b>Tuberculosis</b>	U <sup>b</sup>			<i>Valorar estudio de contactos, prioritariamente en aquellos casos con mayor capacidad para transmitirse por vía respiratoria</i>
Extrapulmonar, lesiones exudativas (incluyendo escrófula)		A,C	D <sup>13</sup>	
Extrapulmonar en niños		A	D <sup>14</sup>	
Extrapulmonar (meningitis)		E <sup>15</sup>		
Pulmonar y/o laríngea		A	D <sup>16</sup>	
<b>Tularemia</b>	U			
Lesión exudativa		E		
Pulmonar		E		
<b>Varicela</b>		A,C	D <sup>17</sup>	<i>Valorar profilaxis postexposición en contactos susceptibles con riesgo de desarrollar varicela grave</i>
<b>Viruela</b>	U	A,C <sup>11</sup>		
<b>Yersiniosis</b>		E <sup>1</sup>		

#### ABREVIATURAS/LEYENDA

##### Tipo de declaración

U: urgente

U: Urgente si se sospecha origen autóctono

U: Urgente si se sospecha transmisión alimentaria

U<sup>b</sup>: Urgente si bacilífera o multirresistente

##### Tipo de precauciones

A: Transmisión aérea (además de las precauciones estándar)

C: Transmisión por contacto (además de las precauciones estándar)

G: Transmisión por gotas (además de las precauciones estándar)

E: Estándar

##### Duración de las precauciones

CN: Hasta finalizar el tratamiento antibiótico y el cultivo sea negativo.

DE: Duración de la enfermedad.

H: Hasta el tiempo especificado en horas (h), después del inicio de tratamiento efectivo.

D: Duración específica definida.

##### Referencias

1: Usar precauciones de contacto si el paciente usa pañales o es incontinente mientras dure la enfermedad, o bien para el control de brotes institucionales.

2: Hasta que sean negativos al menos dos cultivos tomados con un intervalo de 24 horas.

3: Se necesitan precauciones especiales adicionales para el manejo y descontaminación de la sangre, fluidos corporales y tejidos, así como los utensilios contaminados de los pacientes con enfermedad conocida o sospechada.

4: Contactar con Salud Pública para recomendaciones específicas de un caso sospechado.

5: Durante 7 días desde el inicio de los síntomas o hasta 24 horas después de la resolución de la fiebre y los síntomas respiratorios (lo que sea más prolongado). En inmunodeprimidos el periodo de transmisibilidad puede ser más prolongado.

6: Mantener las precauciones en los niños menores de 3 años durante la duración de la hospitalización; en los niños de 3 a 14 años de edad, hasta 2 semanas después del comienzo de los síntomas; en el resto, hasta una semana después del comienzo de los síntomas (la transmisibilidad disminuye considerablemente transcurrida una semana tras la ictericia o pico de transaminasas).

7: Las personas susceptibles a la varicela también están en riesgo de desarrollar varicela cuando se exponen a las lesiones de pacientes con herpes zóster; de esta forma, el personal susceptible no debe entrar en la habitación si se dispone de personal inmune.

8: Hasta 9 días después del inicio de los síntomas. En entornos comunitarios, hasta 5 días después del inicio de los síntomas puede ser apropiado. En la rubéola congénita implantar precauciones de contacto hasta el año de edad a menos que los cultivos nasofaríngeos y de orina sean negativos para el virus a la edad de los 3 meses.

9: Hasta 7 días después de la aparición del exantema.

10: Hasta 4 días después del inicio del exantema. En inmunodeprimidos mientras que dure la enfermedad.

11: Contactar con Salud Pública para recomendaciones específicas de un caso sospechado.

12: Mantener las precauciones hasta 5 días tras el comienzo del tratamiento antibiótico efectivo. Los casos que no reciben tratamiento antibiótico deberán prolongar las precauciones durante 21 días desde la aparición de la tos paroxística o hasta que la tos desaparezca.

13: Hasta mejoría clínica, cese de drenaje por lesión exudativa o 3 cultivos negativos consecutivos en la lesión. Se debe descartar tuberculosis pulmonar activa.

14: Hasta descartar tuberculosis pulmonar activa en adultos.

15: Descartar enfermedad tuberculosa pulmonar.

16: Tras el ingreso hospitalario en habitación individual, se suspenderá el aislamiento cuando se obtengan 3 muestras consecutivas con baciloscopia negativa, se alcance un diagnóstico alternativo o no se prosiga el estudio y se descarte el diagnóstico de tuberculosis. En caso de tratamiento ambulatorio, deberá permanecer en su domicilio hasta transcurridas 2 o 3 semanas de tratamiento, evitando visitas y contactos con nuevas personas.

17: Mantener las precauciones hasta que todas las lesiones estén cicatrizadas. En pacientes inmunocomprometidos con neumonía por varicela, se deben prolongar las precauciones mientras dure la enfermedad.

18: Se mantendrán las precauciones aéreas hasta que se confirme la viruela del mono y se excluya la viruela. Se mantendrán las precauciones de contacto hasta que las lesiones formen costras.

Referencias:

Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L; Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control*. 2007 Dec;35(10 Suppl 2):S65-164. doi: 10.1016/j.ajic.2007.10.007.

Ministerio de Sanidad, Gobierno de España. Protocolo para la detección precoz y manejo de casos de viruela de los monos (monkeypox) en España. Actualizado a 2 de noviembre de 2022. URL: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/alertaMonkeypox/home.htm>

Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Madrid, 2013. Revisados el 3 de septiembre de 2016. URL: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/ProtocolosRENAVE.asp>

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. UNWTO. UNWTO Tourism Highlights [Internet]. 2017 [consultado el 30 de noviembre de 2023] p16. Disponible en: <http://www.e-unwto.org/doi/book/10.18111/>
2. OMT. Organización Mundial de Turismo. Dashboard. [Internet] [consultado el 30 noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.unwto.org/tourism-data/global-and-regional-tourism-performance>.
3. Organización Internacional para las migraciones (OIT). World migration report 2022. 1st Ed. Geneva. McAuliffe, M. and A. Triandafyllidou Eds, 2021. ISBN: 978-92-9268-076-3.
4. Leder K, Torresi J, Libman MD, Cramer JP, Castelli F, Schlagenhauf P, et al. GeoSentinel surveillance of illness in returned travelers, 2007-2011. *Ann Intern Med*. 2013;158(6):456-68.
5. SEIMC. Normas para la elaboración de documentos científicos SEIMC [Internet]. Actualización Septiembre 2023. [consultado el 4 de diciembre de 2023]. Disponible en: [https://seimc.org/contenidos/inf\\_institucional/normativas/seimc-documentoscientificos-normativa.pdf](https://seimc.org/contenidos/inf_institucional/normativas/seimc-documentoscientificos-normativa.pdf)
6. OMT. Organización Mundial del Turismo. Barómetro. [Internet]. [consultado el 25 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.unwto.org/es/taxonomy/term/347>
7. Zamarrón Fuertes P, Pérez-Ayala A, Pérez Molina JA, et al. Clinical and epidemiological characteristics of imported infectious diseases in Spanish travelers. *J Travel Med*. 2010 Sep-Oct;17(5):303-9. doi: 10.1111/j.1708-8305.2010.00433.x. PMID: 20920050.
8. "Malaria y otras enfermedades infecciosas transmitidas por artrópodos (dengue, west nile...) y relacionadas con el cambio climático". Membrillo FJ, Álvarez MJ. En: Cisneros JM (coord). Producciones Pantuas SL 2022. "Las enfermedades Infecciosas en 2050. Cómo serán las enfermedades infecciosas en 30 años". ISBN 978-84-09-41523-6
9. Buss I, Genton B, D'Acremont V. Aetiology of fever in returning travellers and migrants: a systematic review and meta-analysis. *J Travel Med*. 2020 Dec 23;27(8):taaa207. doi: 10.1093/jtm/taaa207. PMID: 33146395; PMCID: PMC7665639.
10. Fink D, Wani RS, Johnston V. Fever in the returning traveller. *BMJ*. 2018 Jan 25;360:j5773. doi: 10.1136/bmj.j5773. PMID: 29371218.
11. Camprubí-Ferrer D, Cobuccio L, Van Den Broucke S, et al. Causes of fever in returning travelers: a European multicenter prospective cohort study. *J Travel Med*. 2022 Mar 21;29(2):taac002. doi: 10.1093/jtm/taac002. PMID: 35040473.
12. Thwaites GE, Day NP. Approach to Fever in the Returning Traveler. *N Engl J Med*. 2017 Feb 9;376(6):548-560. doi: 10.1056/NEJMra1508435.

13. Jiménez-Morillas F, Gil-Mosquera M, García-Lamberechts EJ. Fever in travellers returning from the tropics. *Med Clin (Engl Ed)*. 2019 Sep 13;153(5):205-212. doi: 10.1016/j.medcle.2019.03.013. Epub 2019 Jul 27.
14. Rodriguez-Valero N, Carbayo ML, Camprubí-Ferrer D, et al. Telemedicine for international travelers through a Smartphone-based monitoring platform (Trip Doctor®). *Travel Med Infect Dis*. 2022 Sep-Oct;49:102356. doi: 10.1016/j.tmaid.2022.
15. Camprubí-Ferrer D, Oteo JA, Bottieau E, et al. Doxycycline responding illnesses in returning travellers with undifferentiated non-malaria fever: a European multicentre prospective cohort study. *J Travel Med*. 2023 Feb 18;30(1):taac094.
16. Ellis J, Hearn P, Johnston V. Assessment of returning travellers with fever. *Medicine (Abingdon)*. 2018 Jan;46(1):2-9. doi: 10.1016/j.mpmed.2017.10.006. Epub 2017 Nov 28. PMID: 32288585; PMCID: PMC7108237.
17. Paquet D, Jung L, Trawinski H, et al. Fever in the Returning Traveler. *Dtsch Arztebl Int*. 2022 Jun 7;119(22):400-407. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0182. PMID: 35469592.
18. Jensenius M, Han PV, Schlagenhauf P, et al. Acute and Potentially Life-Threatening Tropical Diseases in Western Travelers—A GeoSentinel Multicenter Study, 1996–2011. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 88(2), 2013, pp. 397–404
19. Hagmann SHF, Han PV, Stauffer WM et al. Travel-associated disease among US residents visiting US GeoSentinel clinics after return from international travel. *Fam Pr* 2014; 31:678–87. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmu063>.
20. Wilson ME, Weld LH, Boggild A, Keystone JS, Kain KC, von Sonnenburg F, et al. Fever in returned travellers: results from the GeoSentinel Surveillance Network. *Clin Infect Dis*. 2007; 44(12): 1560-1568.
21. Stienlauf S, Segal G, Sidi Y, et al. Epidemiology of Travel-Related Hospitalization. *J Travel Med* 2005; 12:136–141.
22. Grobusch MP, Weld L, Goorhuis A, et al; for EuroTravNet. Travel-related infections presenting in Europe: A 20-year analysis of EuroTravNet surveillance data. *Lancet Reg Health Eur*. 2020 Nov 12;1:100001. doi: 10.1016/j.lanepe.2020.100001. PMID: 35081179; PMID: PMC8454853.
23. Camps M, Vilella A, Marcos MA, Letang E, Munoz J, Salvado E, et al. Incidence of respiratory viruses among travelers with a febrile syndrome returning from tropical and subtropical areas. *J Med Virol*. 2008;80(4):711–5. doi: 10.1002/jmv.21086. PMID: 18297697; PMCID: PMC7166809.
24. Davidson H, Houston A. Fever in the returning traveller. *Medicine (Baltimore)* 2021; 49: 723–6. Available at: doi: 10.1016/j.mpmed.2021.08.005.
25. Spencer H, Ustianowski A, Farooq H. Assessment of fever in the returning traveller. *Br J Hosp Med* 2018; 79: 560–6.

26. Boggild AK, Liles WC. Travel-Acquired Illnesses Associated with Fever. In: *The Travel and Tropical Medicine Manual*. Elsevier, 2017; 271–99. Available at: 10.1016/B978-0-323-37506-1.00020-9.
27. D’Acremont V, Burnand B, Ambresin AE, Genton B. Practice guidelines for evaluation of fever in returning travelers and migrants. *J Travel Med* 2003; 10: S25–45.
28. Angelo KM, Kozarsky PE, Ryan ET, et al. What proportion of international travellers acquire a travel-related illness? A review of the literature. *J Travel Med* 2017; 24: 1–13.
29. Ericsson CD, Hatz C, Leder K, et al. Illness in Travelers Visiting Friends and Relatives: A Review of the GeoSentinel Surveillance Network. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1185–93.
30. Ryan ET, Wilson ME, Kain KC. Illness after International Travel. *N Engl J Med* 2002; 347: 505–16. Available at: doi: 10.1056/NEJMra020118.
31. Sanford CA, Fung C. Illness in the Returned International Traveler. *Med Clin North Am* 2016; 100: 393–409. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2015.08.016>.
32. Leder K, Tong S, Weld L, et al. Illness in travelers visiting friends and relatives: A review of the GeoSentinel Surveillance Network. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1185–93.
33. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) *JAMA*. 2016;315:801–810.
34. Fink D, Wani RS, Johnston V. Fever in the returning traveller. *BMJ*. 2018 Jan 25;360:j5773. doi: 10.1136/bmj.j5773. PMID: 29371218.
35. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Critical Care Medicine* 2021;49(11):p e1063-e1143. doi: 10.1097/CCM.0000000000005337
36. Riddell A, Babiker ZO. Imported dengue fever in East London: a 6-year retrospective observational study. *J Travel Med*. 2017 May 1;24(3). doi: 10.1093/jtm/tax015. PMID: 28355620.
37. Wichmann O, Gascon J, Schunk M, Puente S, Siikamaki H, Gjørup I, et al; European Network on Surveillance of Imported Infectious Diseases. Severe dengue virus infection in travelers: risk factors and laboratory indicators. *J Infect Dis*. 2007 Apr 15;195(8):1089-96. doi: 10.1086/512680. Epub 2007 Mar 2. PMID: 17357044
38. Muñoz J, Rojo-Marcos G, Ramírez-Olivencia G, Salas-Coronas J, Treviño B, Perez Arellano JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la malaria importada en España: recomendaciones del Grupo de Trabajo de Malaria de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI) [Diagnosis and treatment of imported malaria in Spain: Recommendations from the Malaria Working Group of the Spanish Society of Tropical Medicine and International Health (SEM-TSI)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015

Jun-Jul;33(6):e1-e13. Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2013.12.014. Epub 2014 Mar 20. PMID: 24656967.

39. Organización Panamericana de la Salud. Directrices para el diagnóstico clínico y el tratamiento del dengue, el chikunguña y el zika. Edición corregida. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2022. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://doi.org/10.37774/9789275324875>.

40. WHO Guidelines for malaria, 14 March 2023. Geneva: World Health Organization; 2023 (WHO/UCN/GMP/ 2023.01). License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

41. Ngai M, Kain KC. Fever in returning travellers and migrants: disease severity markers to improve triage and management. *J Travel Med.* 2020 Sep 26;27(6):taz038. doi: 10.1093/jtm/taz038. PMID: 31095305.

42. Balerdi-Sarasola L, Parolo C, Fleitas P, et al. Host biomarkers for early identification of severe imported *Plasmodium falciparum* malaria. *Travel Med Infect Dis.* 2023 Jun 20;54:102608. doi: 10.1016/j.tmaid.2023.102608. PMID: 37348666.

43. Dekkiche S, de Vallière S, D'Acremont V, Genton B. Travel-related health risks in moderately and severely immunocompromised patients: a case-control study. *J Travel Med.* 2016 Feb 29;23(3):taw001. doi: 10.1093/jtm/taw001. PMID: 26929155.

44. Sangkaew S, Ming D, Boonyasiri A, et al. Risk predictors of progression to severe disease during the febrile phase of dengue: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2021 Jul;21(7):1014-1026. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30601-0. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33640077.

45. Bannister B. Specifications for a High-Level Isolation Unit for hazardous infectious diseases in Europe: report and commentary on a consensus view of European experts participating in the EUNID project. Prepared by Dr Barbara Bannister, Royal Free Hospital, London UK for the EUNID consortium. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/ph\\_projects/2003/action2/docs/2003\\_2\\_04\\_frep\\_a9\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/ph_projects/2003/action2/docs/2003_2_04_frep_a9_en.pdf)

46. WHO. Clinical management of patients with viral haemorrhagic fever. February 2016. WHO. Disponible en: [file:///Users/marta/Downloads/9789241549608\\_eng.pdf](file:///Users/marta/Downloads/9789241549608_eng.pdf)

47. Case definition recommendations for Ebola or Marburg virus diseases: Geneva: World Health Organization, August 2014. Available online at <http://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/case-definition/en/>

48. European Agency for Safety and Health at work. Directive 2000/54/EC - biological agents at work. Disponible en: <https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/exposure-to-biological-agents/77>

49. Bossi P, Baka A, Van Loock F, et al. Task Force on Biological and Chemical Agent Threats, Public Health Directorate, European- Commission. Luxembourg. BICHAT Guidelines for the clinical management of haemorrhagic fever viruses and bioterrorism-related haemorrhagic fever viruses. *Eurosurveillance* 2004; 9.

50. WHO. Interim infection prevention and control guidance for care of patients with suspected or confirmed filovirus haemorrhagic fever in health-care settings, with focus on Ebola. Geneva: World Health Organization; 2014. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130596/1/WHO\\_HIS\\_SDS\\_2014.4\\_eng.pdf?ua=1&ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130596/1/WHO_HIS_SDS_2014.4_eng.pdf?ua=1&ua=1&ua=1), accessed 21 July 2015.
51. WHO. Personal protective equipment in the context of filovirus disease outbreak response. rapid advice guideline. Geneva: World Health Organization; 2014. Disponible en: Personal protective equipment in the context of filovirus disease outbreak response. rapid advice guideline. Geneva: World Health Organization; 2014
52. Advisory Committee on Dangerous Pathogens. Management of Hazard Group 4 viral haemorrhagic fevers and similar human infectious diseases of high consequence. London: Department of Health; 2012. Disponible en: [http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb\\_C/1194947382005](http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1194947382005)
53. Brouqui P, Puro V, Fusco FM, et al; EUNID Working Group. Infection control in the management of highly pathogenic infectious diseases: consensus of the European Network of Infectious Disease. *Lancet Infect Dis*. 2009 May;9(5):301-11. doi: 10.1016/S1473-3099(09)70070-2. PMID: 19393960; PMCID: PMC7106353.
54. Smith PW, Anderson AO, Christopher GW et al. Designing a biocontainment unit to care for patients with serious communicable diseases: a consensus statement. *Biosecur Bioterror*. 2006; 4: 351-365.
55. O'Brien D, Tobin S, Brown GV, et al. Fever in returned travelers: review of hospital admissions for a 3-year period. *Clin Infect Dis*. 2001 Sep 1;33(5):603-9.
56. Gautret P, Gaudart J, Leder K, et al. Travel-associated illness in older adults (>60 y). *J Travel Med* 2012;19:169-77.
57. World Health Organization. Severe Malaria. *Trop Med Int Health*. 2014;19(Suppl 1):1-131.
58. World Health Organization. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control - New edition. Geneva. 2009;1-157. ISBN 9789241547871.
59. Smith G, Nielsen M. ABC of intensive care. Criteria for admission. *BMJ*. 1999 Jun 5;318(7197):1544-7. doi: 10.1136/bmj.318.7197.1544. PMID: 10356016.
60. Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, Fisk T, Robins R, von Sonnenburg F, et al. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. *N Engl J Med*. 2006;354(2):119-30.
61. Bottieau E, Clerinx J, Schrooten W, Van den Enden E, Wouters R, Van Esbroeck M, et al. Etiology and outcome of fever after a stay in the tropics. *Arch Intern Med*. 2006;166(15):1642-8.

62. Parola P, Soula G, Gazin P, Foucault C, Delmont J, Brouqui P. Fever in travelers returning from tropical areas: prospective observational study of 613 cases hospitalised in Marseilles, France, 1999-2003. *Travel Med Infect Dis*. 2006;4(2):61-70.
63. Althaus F, Greub G, Raoult D, Genton B. African tick-bite fever: a new entity in the differential diagnosis of multiple eschars in travelers. Description of five cases imported from South Africa to Switzerland. *Int J Infect Dis*. 2010;14 Suppl 3:e274-6.
64. Bottieau E, Clerinx J, Van den Enden E, Van Esbroeck M, Colebunders R, Van Gompel A, et al. Fever after a stay in the tropics: diagnostic predictors of the leading tropical conditions. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86(1):18-25.
65. Vellere I, Lagi F, Spinicci M, Mantella A, Mantengoli E, Corti G, et al. Arbo-score: A rapid score for early identification of patients with imported arbovirolosis caused by Dengue, chikungunya and Zika virus. *Microorganisms*. 2020;8(11):1731. doi: 10.3390/microorganisms8111731. PMID: 33158274
66. Taylor SM, Molyneux ME, Simel DL, Meshnick SR, Juliano JJ. Does this patient have malaria? *JAMA*. 2010 Nov 10;304(18):2048-56. doi: 10.1001/jama.2010.1578. Epub 2010 Nov 5. PMID: 21057136.
67. Pérez-Arellano JL, Górgolas-Hernández-Mora M, Salvador F, Carranza-Rodríguez C, Ramírez-Olivencia G, Martín-Echeverría E, et al. Executive summary of imported infectious diseases after returning from foreign travel: Consensus document of the Spanish Society for Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2018;36(3):187-93.
68. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS): Standardising the assessment of acute illness severity in the NHS. Report of a working party. London: RCP, 2012.
69. Spornovasilis N, Tsioutis C, Markaki L, Zafeiri M, Soundoulounaki S, Gikas A. Fever of unknown origin caused by infectious diseases in the era of migrant and refugee crisis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;33:101425.
70. Gimenez AM, Marques RF, Regiart M, Bargieri DY. Diagnostic Methods for Non-Falciparum Malaria. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:681063.
71. Askling HH, Lesko B, Vene S, Berndtson A, Bjorkman P, Blackberg J, et al. Serologic analysis of returned travelers with fever, Sweden. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(11):1805-8.
72. Negrodo A, Calle-Prieto F de la, Palencia-Herrejón E, Mora-Rillo M, Astray-Mochales J, Sánchez-Seco MP, et al. Autochthonous Crimean–Congo Hemorrhagic Fever in Spain. *New Engl J Medicine*. 2017;377(2):154–61.
73. Manuel PJ, J. SO, María V. The First Case of Ebola Virus Disease Acquired outside Africa. *New Engl J Med*. 2014;371(25):2439–40.

74. Calle-Prieto F de la, Martín-Quirós A, Trigo E, Mora-Rillo M, Arsuaga M, Díaz-Menéndez M, et al. Manejo terapéutico de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiol Clínica*. 2018;36(8):517–22.
75. Lederman ER, Weld LH, Elyazar IRF, Sonnenburg F von, Loutan L, Schwartz E, et al. Dermatologic conditions of the ill returned traveler: an analysis from the GeoSentinel Surveillance Network. *Int J Infect Dis*. November 2008;12(6):593–602.
76. Hochedez P, Canestri A, Guihot A, Bricler S, Bricaire F, Caumes E. Management of travelers with fever and exanthema, notably dengue and chikungunya infections. *Am J Tropical Medicine Hyg*. 2008;78(5):710–3.
77. Jensenius M, Fournier PE, Vene S, Hoel T, Hasle G, Henriksen AZ, et al. African Tick Bite Fever in Travelers to Rural Sub-Equatorial Africa. *Clin Infect Dis*. 2003;36(11):1411–7.
78. Jost M, Luzi D, Metzler S, Miran B, Mutsch M. Measles associated with international travel in the region of the Americas, Australia and Europe, 2001–2013: A systematic review. *Travel Med Infect Dis*. 2015;13(1):10–8.
79. Jelinek T, Bisoffi Z, Bonazzi L, Thiel P van, Bronner U, Frey A de, et al. Cluster of African Trypanosomiasis in Travelers to Tanzanian National Parks. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(6):634–5.
80. Reyna-Rodríguez IL, Ocampo-Candiani J, Chavez-Alvarez S. Primary Cutaneous Coccidioidomycosis: An Update. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(5):681–96.
81. Tarín-Vicente EJ, Alemany A, Agud-Dios M, Ubals M, Suñer C, Antón A, et al. Clinical presentation and virological assessment of confirmed human monkeypox virus cases in Spain: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2022;400(10353):661–9.
82. Brundage S.C, Fitzpatrick A.N. Hepatitis A. *Am Fam Physician* 2006;73:2162-8, 2169-70.
83. Bradanini L, Youkee D, Fabris P, Romanò L, Brunetti E, Giordani MT. Acute hepatitis E virus infection in a migrant population in North East Italy: A retrospective analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2017 Nov-Dec;20:37-42.
84. De Santis O, Kilowoko M, Kyungu E, Sangu W, Cherpillod P, Kaiser L, Genton B, D'Acromont V. Predictive value of clinical and laboratory features for the main febrile diseases in children living in Tanzania: A prospective observational study. *PLoS One*. 2017 May 2;12(5)
85. Ricaldi JN, Vinetz JM. Leptospirosis in the tropics and in travelers. *Curr Infect Dis Rep*. 2006 Jan;8(1):51-8.
86. W.Leowattana, T. Leowattana. Dengue hemorrhagic fever and the liver. *World J Hepatol* 2021 December 27; 13(12): 1968-1976

87. Simon LV, Hashmi MF, Torp KD. Yellow Fever. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470425/>
88. Lai CH, Huang CK, Weng HC, Chung HC, Liang SH, Lin JN, Lin CW, Hsu CY, Lin HH. The difference in clinical characteristics between acute Q fever and scrub typhus in southern Taiwan. *Int J Infect Dis.* 2009 May;13(3):387-93.
89. MacConnachie K, Tishkowski K. Boutonneuse Fever. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560914/>
90. Urech K, Neumayr A, Blum J. Sleeping sickness in travelers - do they really sleep? *PLoS Negl Trop Dis.* 2011 Nov;5(11):e1358.
91. Warrell DA. Louse-borne relapsing fever (*Borrelia recurrentis* infection). *Epidemiol Infect.* 2019 Jan;147:e106.
92. Tarekegn B, Tamene A. Clinical and laboratory profiles of visceral leishmaniasis among adult patients admitted to Felege Hiwot Hospital, Bahir Dar, Ethiopia. *SAGE Open Med.* 2021 Jul 31;9:20503121211036787.
93. Jauréguiberry S, Thellier M, Ndour PA, et al. Delayed-onset hemolytic anemia in patients with travel-associated severe malaria treated with artesunate, France, 2011–2013. *Emerg Infect Dis.* 2015;21:804–12. doi: 10.3201/eid2105.141171.
94. Beeching N. Fever in the returning traveller. *Medicine (Abingdon).* 2005 Jul 1;33(7):3-6.
95. Younis SN. The role of abdominal ultrasound in the diagnosis of typhoid fever: an observational study. *Travel Med Infect Dis.* 2014 Mar-Apr;12(2):179-82.
96. Troy SB, Rickman LS, Davis CE. Brucellosis in San Diego: epidemiology and species-related differences in acute clinical presentations. *Medicine (Baltimore).* 2005 May;84(3):174-187.
97. Wiwanitkit V. Bone marrow leishmaniasis: a review of situation in Thailand. *Asian Pac J Trop Med.* 2011 Oct;4(10):757-9
98. Langan RC, Goodbred AJ. Hepatitis A. *Am Fam Physician.* 2021 Oct 1;104(4):368-374.
99. Bradanini L, Youkee D, Fabris P, Romanò L, Brunetti E, Giordani MT. Acute hepatitis E virus infection in a migrant population in North East Italy: A retrospective analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2017 Nov-Dec;20:37-42.
100. Lai CH, Huang CK, Chin C, Chung HC, Huang WS, Lin CW, Hsu CY, Lin HH. Acute Q fever: an emerging and endemic disease in southern Taiwan. *Scand J Infect Dis.* 2008;40(2):105-10

101. Pan B, Chen M, Pan W, Liao W. Histoplasmosis: a new endemic fungal infection in China? Review and analysis of cases. *Mycoses*. 2013 May;56(3):212-21.
102. Ramos-De La Medina A, Remes-Troche JM, et al. Abdominal and gastrointestinal symptoms of Dengue fever. Analysis of a cohort of 8559 patients. *Gastroenterol Hepatol*. 2011 Apr;34(4):243-7.
103. Freeman AM, Matto P. Adenopathy. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. 2022 Feb 28. PMID: 30020622. Bookshelf ID: NBK513250. Disponible en "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513250/?report=printable>"
104. Lo Re V 3rd, Gluckman SJ. Fever in the returned traveler. *Am Fam Physician*. 2003 Oct 1;68(7):1343-50.
105. Silva-Ramos CR, Faccini-Martínez AA. Clinical, epidemiological, and laboratory features of *Rickettsia africae* infection, African tick-bite fever: A systematic review. *Infez Med*. 2021 Sep 10;29(3):366-377. doi: 10.53854/liim-2903-7.
106. Laferl H, Szell M, Bischof E, Wenisch C. Imported dengue fever in Austria 1990-2005. *Travel Med Infect Dis*. 2006 Dec;4(6):319-23.
107. Kmiec D, Kirchhoff F. Monkeypox: A New Threat? *Int J Mol Sci*. 2022 Jul 17;23(14):7866. doi: 10.3390/ijms23147866.
108. Blum JA, Neumayr AL, Hatz CF. Human African trypanosomiasis in endemic populations and travellers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Jun;31(6):905-13. doi: 10.1007/s10096-011-1403-y
109. Bottieau E, Clerinx J, Van den Enden E, et al. Infectious mononucleosis-like syndromes in febrile travelers returning from the tropics. *J Travel Med*. 2006 Jul-Aug;13(4):191-7. doi: 10.1111/j.1708-8305.2006.00049.x.
110. Mathiasen VD, Andersen PH, Johansen IS, et al. Clinical features of tuberculous lymphadenitis in a low-incidence country. *Int J Infect Dis*. 2020 Sep;98:366-371. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.011
111. Anas AA, Prins JM, Bode N, Vries HJC de, Middeldorp S, Grobusch MP. Fever and a rapidly progressive skin ulcer after a visit to Morocco: A diagnostic challenge. *Travel Med Infect Dis*. 2019;31:101429.
112. Korzeniewski K, Juszcak D, Jerzemowski J. Skin lesions in returning travellers. *Int Marit Heal*. 2015;66(3):173-180.
113. Wilson ME, Chen LH. Dermatologic infectious diseases in international travelers. *Curr Infect Dis Rep*. 2004;6(1):54-62.
114. Bohaty BR, Hebert AA. Images in clinical medicine: African tick-bite fever after a game-hunting expedition. *N Engl J Med*. 2015 Mar 5;372(10):e14. doi: 10.1056/NEJMicm1312910.

115. Horseman MA, Surani S. A comprehensive review of *Vibrio vulnificus*: an important cause of severe sepsis and skin and soft-tissue infection. *Int J Infect Dis.* 2011;15(3):e157-66.
116. Day JN, Lalloo DG. Neurological syndromes and the traveller: an approach to differential diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75 (Suppl 1): 2-9.
117. Rapp C, Aoun O, Ficko C, Imbert P, Barruet R, Debord T. Travel-related cerebro-meningeal infections: the 8-year experience of a French infectious diseases unit. *J Travel Med* 2010; 17: 1-7.
118. Han MH, Zunt JR. Neurologic aspects of infections in international travelers. *Neurologist.* 2005; 11:30-44.
119. Solomon T. Exotic and emerging viral encephalitides. *Curr Opin Neurol.* 2003; 16: 411-8.
120. Verma R, Sahu R, Holla V. Neurological manifestations of dengue infection: a review. *J Neurol Sci.* 2014; 346: 26-34.
121. Carod-Artal FJ. Epidemiología y complicaciones neurológicas de la infección por el virus Zika: un nuevo virus neurotrópico emergente. *Rev Neurol.* 2016; 62: 317-328.
122. Awada A, Kojan S. Neurological disorders and travel. *Int J Antimicrob Agents.* 2003; 21: 189-92.
123. Diaz JH. Helminthic eosinophilic meningitis: emerging zoonotic diseases in the South. *J La State Med Soc.* 2008; 160: 333-42.
124. Ferrari TC, Moreira PR. Neuroschistosomiasis: clinical symptoms and pathogenesis. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 853-64.
125. Salas-Coronas J, Ramírez-Olivencia G, Perez Arellano JL, et al. Diagnosis and treatment of imported eosinophilia in travellers and immigrants: Recommendations of the Spanish Society of Tropical Medicine and International Health (SEM-TSI). *Rev Esp Quimioter.* 2017; 30: 62-78.
126. Serre N, Monge B, Treviño B, et al. Eosinophilia prevalence and related factors in travelers and immigrants of the network +REDIVI. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017; 35: 617-623.
127. Salas-Coronas J, Cabezas-Fernández MT, Vázquez-Villegas J, et al. Evaluation of eosinophilia in immigrants in Southern Spain using tailored screening and treatment protocols: A prospective study. *Travel Med Infect Dis.* 2015; 13: 315-21.
128. Ustianowski A, Zumla A. Eosinophilia in the returning traveler. *Infect Dis Clin North Am.* 2012; 26:781-9.

129. Van Den Broucke S, Kanobana K, Polman K, et al., Toxocariasis diagnosed in international travelers at the Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium, from 2000 to 2013. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015; 9: e0003559.
130. Salvador F, Treviño B, Chamorro-Tojeiro S et al. Imported strongyloidiasis: data from 1245 cases registered in the +REDIVI Spanish Collaborative Network (2009-2017). *PLoS Negl Trop Dis*. 2019; 13: e7399.
131. Bierman WF, Wetsteyn JC, van Gool T. Presentation and diagnosis of imported schistosomiasis: relevance of eosinophilia, microscopy for ova, and serology. *J Travel Med*. 2005; 12: 9-13.
132. Meltzer E, Percik R, Shatzkes J, et al. Eosinophilia among returning travelers: a practical approach. *Am J Trop Med Hyg*. 2008; 78: 702-9.
133. Whetham J, Day JN, Armstrong M, et al. Investigation of tropical eosinophilia; assessing a strategy based on geographical area. *J Infect*. 2003; 46: 180-5.
134. Bocanegra C, Álvarez-Martínez MJ, Arsuaga Vicente M, Executive summary consensus statement of imported diseases group (GEPI) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Society of Tropical Medicine and International Health (SETMSI), on the diagnostic and treatment of imported schistosomiasis. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2023 May 23:S2529-993X(23)00133-8. doi: 10.1016/j.eimce.2023.02.008.
135. Camprubí-Ferrer D, Romero L, Van Esbroeck M. Improving the diagnosis and management of acute schistosomiasis with antibody, antigen and molecular techniques: lessons from a cluster of six travellers. *J Travel Med*. 2021 Aug 27;28(6):taab101. doi: 10.1093/jtm/taab101.
136. Wu HM. Evaluation of the sick returned traveler. In: *Seminars in diagnostic pathology*. Elsevier; 2019. p. 197-202.
137. Morillas FJ, Mosquera MG, Lamberechts EJG. Fiebre en el viajero retornado del trópico. *Med Clin (Barc)*. 2019;153(5):205-12.
138. Johnston V, Stockley JM, Dockrell D, Warrell D, Bailey R, Pasvol G, et al. Fever in returned travellers presenting in the United Kingdom: recommendations for investigation and initial management. *Journal of Infection*. 2009;59(1):1-18.
139. Hu L, Shi Q, Shi M, Liu R, Wang C. Diagnostic value of PCT and CRP for detecting serious bacterial infections in patients with fever of unknown origin: a systematic review and meta-analysis. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 2017;25(8):e61-9.
140. Bertoli G, Ronzoni N, Silva R, Spinicci M, Perlini C, Omega L, et al. Usefulness of C-reactive protein and other host BioMarker point-of-care tests in the assessment of non-malarial acute febrile illnesses: a systematic review with meta-analysis. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(5):1797.

141. Otten T, de Mast Q, Koeneman B, Althaus T, Lubell Y, van der Ven A. Value of C-reactive protein in differentiating viral from bacterial aetiologies in patients with non-malaria acute undifferentiated fever in tropical areas: a meta-analysis and individual patient data study. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2021;115(10):1130–43.
142. Wilairatana P, Mahannop P, Tussato T, Hayeedoloh I, Boonhok R, Klangbud WK, et al. C-reactive protein as an early biomarker for malaria infection and monitoring of malaria severity: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):1–20.
143. Mahittikorn A, Kotepui KU, Mala W, Wilairatana P, Kotepui M. Procalcitonin as a Candidate Biomarker for Malarial Infection and Severe Malaria: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(18):11389.
144. Severs D, Moolenaar C, van Genderen PJJ. Value of routine chest radiography in the diagnostic work-up of ill returned travelers. *Int J Gen Med.* 2012;1003–8.
145. Huang FAS, Schlaudecker E. Fever in the returning traveler. *Infectious Disease Clinics.* 2018;32(1):163–88.
146. WHO. WHO policy brief: COVID-19 testing.
147. Arabi YM, Balkhy HH, Hayden FG, Bouchama A, Luke T, Baillie JK, et al. Middle East respiratory syndrome. *New England Journal of Medicine.* 2017;376(6):584–94.
148. Memish ZA, Perlman S, Kerkhove MD Van, Zumla A. Middle East respiratory syndrome. *The Lancet.* 2020;395(10229):1063–77.
149. Askling HH, Bruneel F, Burchard G, Castelli F, Chiodini PL, Grobusch MP, et al. Management of imported malaria in Europe. *Malar J.* 2012;11:1–15. doi: 10.1186/1475-2875-11-328
150. Kathrine R. Tan PMA, editor. *Malaria. Travel-Related Infectious Diseases.* New York: Oxford University Press; 2020. (Centers for Disease Control and Prevention. CDC Yellow Book 2020: Health Information for International Travel).
151. Khan N, Daily JP. Update on pathogenesis, management, and control of *Plasmodium vivax*. *Curr Opin Infect Dis.* 2022;35(5):404–9.
152. Rojo-Marcos G, Cuadros-González J, Gete-García L, Gómez-Herruz P, López-Rubio M, Esteban-Gutierrez G. Infección por *Plasmodium ovale*: descripción de 16 casos y revisión del tema. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(3):204–8.
153. Baird JK, Valecha N, Duparc S, White NJ, Price RN. Diagnosis and treatment of *plasmodium vivax* malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 2016;95(Suppl 6):35–51.
154. Dauby N, Ferreira MF, Konopnicki D, Nguyen VTP, Cantinieaux B, Martin C. Case report: Delayed or recurrent *plasmodium falciparum* Malaria in migrants: A report of three cases

with a literature review. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2018;98(4):1102–6.

155. Robben P m, Dunbar C r, Akin E h, Pichugin A, Regules J a. Late-presenting *Plasmodium falciparum* Malaria in a Non-Endemic Setting During COVID-19 Travel Restrictions. *Mil Med*. 2021;00:1–3.

156. Mbanefo A, Kumar N. Evaluation of malaria diagnostic methods as a key for successful control and elimination programs. *Trop Med Infect Dis*. 2020;5(2).

157. Dhorda M, Ba EH, Kevin Baird J, Barnwell J, Bell D, Carter JY, et al. Towards harmonization of microscopy methods for malaria clinical research studies. *Malar J* [Internet]. 2020;19(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12936-020-03352-z>

158. Malaria Surveillance — United States, 2018. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2018 Sep;8(71). Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/ss/pdfs/ss7108a1-h.pdf>

159. Mahittikorn A, Masangkay FR, Kotepui KU, Milanez GDJ, Kotepui M. Quantification of the misidentification of *Plasmodium knowlesi* as *Plasmodium malariae* by microscopy: an analysis of 1569 *P. knowlesi* cases. *Malar J* [Internet]. 2021;20(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12936-021-03714-1>

160. Calderaro A, Montecchini S, Buttrini M, Piccolo G, Rossi S, Arcangeletti MC, et al. Malaria diagnosis in non-endemic settings: The european experience in the last 22 years. *Microorganisms*. 2021;9(11):1–25.

161. WHO. Malaria rapid diagnostic test performance: results of WHO product testing of malaria RDTs: round 8 (2016–2018) [Internet]. Vol. 2023. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/276190>

162. Gatton ML, Chaudhry A, Glenn J, Wilson S, Ah Y, Kong A, et al. Impact of *Plasmodium falciparum* gene deletions on malaria rapid diagnostic test performance. *Malar J* [Internet]. 2020;19(1):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12936-020-03460-w>

163. Kavanaugh MJ, Azzam SE, Rockabrand DM. Malaria rapid diagnostic tests: Literary review and recommendation for a quality assurance, quality control algorithm. *Diagnostics*. 2021;11(5).

164. WHO. Global Malaria Programme Selecting and procuring malaria RDTs [Internet]. 2021. Available from: <https://refworks.proquest.com/library/64353f8ee6f19e054551c8b4/?eml=activation>

165. WHO. 2022 world malaria report. 2022. Geneva. ISBN: 9789240064898. Available from: <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2022>

166. Ramírez AM, Tang THT, Suárez ML, Fernández AÁ, García CM, Hisam S, et al. Assessment of Commercial Real-Time PCR Assays for Detection of Malaria Infection in a Non-Endemic Setting. *Am J Trop Med Hyg.* 2021;105(6):1732–7.
167. Feleke DG, Tarko S, Hadush H. Performance comparison of CareStart™ HRP2/pLDH combo rapid malaria test with light microscopy in north-western Tigray, Ethiopia: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2017 Jun 6;17(1):399. doi: 10.1186/s12879-017-2503-9
168. Camprubí-Ferrer D, Cobuccio L, Van Den Broucke S, Balerdi-Sarasola L, Genton B, Bottieau E, et al. Clinical evaluation of BioFire® multiplex-PCR panel for acute undifferentiated febrile illnesses in travellers: a prospective multicentre study. *J Travel Med.* 2023 May 18;30(3):taad041. doi: 10.1093/jtm/taad041.
169. Daily JP, Minuti A, Khan N. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Malaria in the US: A Review. *JAMA.* 2022;328(5):460–71.
170. Mace KE, Lucchi NW, Tan KR. Malaria Surveillance — United States, 2018. *MMWR Surveillance Summaries.* 2022;71(8):1–29.
171. Dengue worldwide overview [Internet]. Vol. 2023. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/dengue-monthly>
172. Areas at Risk for chikungunya | chikungunya virus | CDC [Internet]. Vol. 2023. 2023. Available from: <https://www.cdc.gov/chikungunya/geo/index.html>
173. Lessler J, Ott CT, Carcelen AC, Konikoff JM, Williamson J, Bi Q, et al. Times to key events in Zika virus infection and implications for blood donation: a systematic review. *Bull World Health Organ.* 2016;94(11):841.
174. Rubio E, Alejo-Cancho I, Aylagas C, Camprubí D, Ferré R, Albarracín MR, et al. Diagnostic value of platelet and leukocyte counts in the differential diagnosis of fever in the returning traveler. *Am J Trop Med Hyg.* 2019;100(2):470.
175. Tomashek KM, Lorenzi OD, Andújar-Pérez DA, Torres-Velásquez BC, Hunsperger EA, Munoz-Jordan JL, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of dengue and other etiologic agents among patients with acute febrile illness, Puerto Rico, 2012–2015. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017 Sep 13;11(9).
176. Carabali M, Lim JK, Palencia DC, Lozano-Parra A, Gelvez RM, Lee KS, et al. Burden of dengue among febrile patients at the time of chikungunya introduction in Piedecuesta, Colombia. *Tropical Medicine & International Health.* 2018;23(11):1231–41.
177. Dumas RP, Passos SRL, Oliveira RVC, Nogueira RMR, Georg I, Marzochi KBF, et al. Clinical and laboratory features that discriminate dengue from other febrile illnesses: a diagnostic accuracy study in Rio de Janeiro, Brazil. *BMC Infect Dis.* 2013;13:1–9.
178. de Paula HHS, Martins AF, das Chagas RR, Moreira J, de Aguiar RS, da Cruz Lamas C, et al. chikungunya fever: How accurate is the clinical-epidemiological diagnosis compared to

the gold standard of molecular and serological laboratory diagnosis? *Journal of Clinical Virology*. 2020;133:104679.

179. Ball JD, Elbadry MA, Telisma T, White SK, Chavannes S, Anilis MG, et al. Clinical and epidemiologic patterns of chikungunya virus infection and coincident arboviral disease in a school cohort in Haiti, 2014–2015. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;68(6):919–26.

180. Levi LI, Vignuzzi M. Arthritogenic alphaviruses: a worldwide emerging threat? *Microorganisms*. 2019;7(5):133.

181. Manabe YC, Betz J, Jackson O, Asoala V, Bazan I, Blair PW, et al. Clinical evaluation of the BioFire Global Fever Panel for the identification of malaria, leptospirosis, chikungunya, and dengue from whole blood: a prospective, multicentre, cross-sectional diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis*. 2022 Sep;22(9):1356-1364. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00290-0.

182. Mata VE, de Andrade CAF, Passos SRL, Hökerberg YHM, Fukuoka LVB, da Silva SA. Rapid immunochromatographic tests for the diagnosis of dengue: a systematic review and meta-analysis. *Cad Saude Publica*. 2020;36:e00225618.

183. Camprubí-Ferrer D, Ramponi F, Balerdi-Sarasola L, et al. Rapid diagnostic tests for dengue would reduce hospitalizations, healthcare costs and antibiotic prescriptions in Spain: a cost-effectiveness analysis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2022;

184. Fischer C, Jo WK, Haage V, Moreira-Soto A, de Oliveira Filho EF, Drexler JF. Challenges towards serologic diagnostics of emerging arboviruses. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;27(9):1221–9.

185. Andrew A, Navien TN, Yeoh TS, Citartan M, Mangantig E, Sum MSH, et al. Diagnostic accuracy of serological tests for the diagnosis of chikungunya virus infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022;16(2):e0010152.

186. Peters R, Stevenson M. Zika virus diagnosis: challenges and solutions. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019;25(2):142–6.

187. Manesh A, Meltzer E, Jin C, Britto C, Deodhar D, Radha S, et al. Typhoid and paratyphoid fever: a clinical seminar. *J Travel Med*. 2021 Apr 14;28(3):taab012. doi: 10.1093/jtm/taab012.

188. Devaranavadagi RA, Srinivasa S. A study on clinical profile of typhoid fever in children. *Int J Contemp Pediatr* 2017;4(3):1067-73.

189. Yew FS, Chew SK, Goh KT, Monteiro EH, Lim YS. Typhoid fever in Singapore: a review of 370 cases. *The Journal of tropical medicine and hygiene*. 1991;94(5):352-357.

190. Zorgani A, Ziglam H. Typhoid fever: misuse of Widal test in Libya. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2014;8(06):680–7.

191. Storey HL, Huang Y, Crudder C, Golden A, de los Santos T, Hawkins K. A meta-analysis of typhoid diagnostic accuracy studies: a recommendation to adopt a standardized composite reference. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142364.
192. Wijedoru L, Mallett S, Parry CM. Rapid diagnostic tests for typhoid and paratyphoid (enteric) fever. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;(5).
193. Matheson N, Kingsley RA, Sturgess K, Aliyu SH, Wain J, Dougan G, Cooke FJ. Ten years experience of Salmonella infections in Cambridge, UK. *J Infect*. 2010 Jan;60(1):21-5. doi: 10.1016/j.jinf.2009.09.016.
194. Thriemer K, Ley B, Menten J, Jacobs J, Ende J Van Den. A systematic review and meta-analysis of the performance of two point of care typhoid fever tests, Tubex TF and Typhidot, in endemic countries. *PLoS One*. 2013;8(12):e81263.
195. Bundalian R, Valenzuela M, Tiongco RE. Achieving accurate laboratory diagnosis of typhoid fever: a review and meta-analysis of TUBEX® TF clinical performance. *Pathog Glob Health*. 2019;113(7):297–308. doi: 10.1080/20477724.2019.1695081
196. Dizer U, Görenek L, Güner Ö, Pehlivan T, Özgüven V, Pahsa A. Assessment of the antibody response in 110 healthy individuals who have been subject to Vi capsular polysaccharide vaccine. *Vaccine*. 2002;20(25–26):3052–4.
197. Alirol E, Horie NS, Barbé B, Lejon V, Verdonck K, Gillet P, et al. Diagnosis of Persistent Fever in the Tropics: Set of Standard Operating Procedures Used in the NIDIAG Febrile Syndrome Study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Nov 3;10(11):e0004749. doi: 10.1371/journal.pntd.0004749.
198. Harries AD, Kamoto O, Maher D, Mukibii J, Khoromana C. Specificity of Widal test in healthy blood donors and patients with meningitis. *J Infect*. 1995;31(2):149–50.
199. Choo KE, Oppenheimer SJ, Ismail AB, Ong KH. Rapid serodiagnosis of typhoid fever by dot enzyme immunoassay in an endemic area. *Clin Infect Dis*. 1994;19(1):172–6.
200. Pang T, Puthuchery SD. Significance and value of the Widal test in the diagnosis of typhoid fever in an endemic area. *J Clin Pathol*. 1983;36(4):471–5.
201. Zhang YY, Sun YQ, Chen JJ, Teng AY, Wang T, Li H, et al. Mapping the global distribution of spotted fever group rickettsiae: a systematic review with modelling analysis. *Lancet Digit Health*. 2022;
202. Tsioutis C, Zafeiri M, Avramopoulos A, Prousalis E, Miligkos M, Karageorgos SA. Clinical and laboratory characteristics, epidemiology, and outcomes of murine typhus: a systematic review. *Acta Trop*. 2017;166:16–24.
203. Chrispal A, Boorugu H, Gopinath KG, Chandy S, Prakash JAJ, Thomas EM, et al. Acute undifferentiated febrile illness in adult hospitalized patients: the disease spectrum and diagnostic predictors—an experience from a tertiary care hospital in South India. *Trop Doct*. 2010;40(4):230–4.

204. van Eekeren LE, de Vries SG, Wagenaar JFP, Spijker R, Grobusch MP, Goorhuis A. Under-diagnosis of rickettsial disease in clinical practice: a systematic review. *Travel Med Infect Dis.* 2018;26:7–15.
205. Parola P, Paddock CD, Socolovschi C, Labruna MB, Mediannikov O, Kernif T, et al. Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach. *Clin Microbiol Rev.* 2013 Oct;26(4):657-702. doi: 10.1128/CMR.00032-13.
206. Naing C, Reid SA, Aye SN, Htet NH, Ambu S. Risk factors for human leptospirosis following flooding: A meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2019;14(5):e0217643.
207. Guillois Y, Bourhy P, Ayral F, Pivette M, Decors A, Grau JHA, et al. An outbreak of leptospirosis among kayakers in Brittany, North-West France, 2016. *Eurosurveillance.* 2018;23(48):1700848.
208. Taib NM, Ahmad H, Soh KL, Shah AMd, Nordin SA, Lung LTT, et al. Significant clinical presentation of leptospirosis in relation to sociodemographic and risk factors in a tertiary hospital, Malaysia. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases.* 2020;20(4):268–74.
209. Temeiam N, Jareinpituk S, Phinyo P, Patumanond J, Srisawat N. Development and validation of a simple score for diagnosis of leptospirosis at outpatient departments. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(1):e0007977.
210. Sukmark T, Lumlertgul N, Peerapornratana S, Khositrangsikun K, Tungsanga K, Sitprijia V, et al. Thai-Lepto-on-admission probability (THAI-LEPTO) score as an early tool for initial diagnosis of leptospirosis: Result from Thai-Lepto AKI study group. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12(3):e0006319.
211. Ajjimarungsi A, Bhurayanontachai R, Chusri S. Clinical characteristics, outcomes, and predictors of leptospirosis in patients admitted to the medical intensive care unit: A retrospective analysis. *J Infect Public Health.* 2020;13(12):2055–61.
212. Rosa MI, dos Reis MF, Simon C, Dondossola E, Alexandre MC, Colonetti T, et al. ELISA IgM para diagnóstico de leptospirose: Revisão sistemática e meta-análise. *Cien Saude Colet.* 2017;22(12):4001–12.
213. Yang B, de Vries SG, Ahmed A, Visser BJ, Nagel IM, Spijker R, et al. Nucleic acid and antigen detection tests for leptospirosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2019;(8).
214. Maze MJ, Sharples KJ, Allan KJ, Rubach MP, Crump JA. Diagnostic accuracy of leptospirosis whole-cell lateral flow assays: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection.* 2019;25(4):437–44.
215. Todkill D, Fowler T, Hawker JI. Estimating the incubation period of acute Q fever, a systematic review. *Epidemiol Infect.* 2018;146(6):665–72.

216. Delsing CE, Kullberg BJ, Bleeker-Rovers CP. Q fever in the Netherlands from 2007 to 2010. *Neth J Med*. 2010 Dec;68(12):382-7.
217. Eldin C, Mélenotte C, Mediannikov O, Ghigo E, Million M, Edouard S, et al. From Q fever to *Coxiella burnetii* infection: a paradigm change. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30(1):115–90.
218. Alende-Castro V, Macía-Rodríguez C, Novo-Veleiro I, García-Fernández X, Treviño-Castellano M, Rodríguez-Fernández S, et al. Q fever in Spain: Description of a new series, and systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(3):e0006338.
219. Anderson A, Bijlmer H, Fournier PE, Graves S, Hartzell J, Kersh GJ, et al. Diagnosis and management of Q fever—United States, 2013: recommendations from CDC and the Q Fever Working Group. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports*. 2013;62(3):1–29.
220. Fournier PE, Marrie TJ, Raoult D. Diagnosis of Q fever. *J Clin Microbiol*. 1998;36(7):1823–34.
221. Wielders CCH, Wijnbergen PCA, Renders NHM, Schellekens JJA, Schneeberger PM, Wever PC, et al. High *Coxiella burnetii* DNA load in serum during acute Q fever is associated with progression to a serologic profile indicative of chronic Q fever. *J Clin Microbiol*. 2013;51(10):3192–8.
222. Haidar G, Singh N. Fever of unknown origin. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(5):463–77.
223. Moolenaar C, van Genderen PJ. Value of routine sinus radiography in the diagnostic work-up of ill returned travelers: critical appraisal in a cohort of 765 travelers. *Int J Gen Med*. 2011;313–6.
224. Bharucha T, Rutherford A, Skeoch S, Alavi A, Brown M, Galloway J, et al. Diagnostic yield of FDG-PET/CT in fever of unknown origin: a systematic review, meta-analysis, and Delphi exercise. *Clin Radiol*. 2017;72(9):764–71.
225. Takeuchi M, Dahabreh IJ, Nihashi T, Iwata M, Varghese GM, Terasawa T. Nuclear imaging for classic fever of unknown origin: meta-analysis. *Journal of Nuclear Medicine*. 2016;57(12):1913–9.
226. Dong M jie, Zhao K, Liu Z feng, Wang G lin, Yang S ye, Zhou G jun. A meta-analysis of the value of fluorodeoxyglucose-PET/PET-CT in the evaluation of fever of unknown origin. *Eur J Radiol*. 2011;80(3):834–44.
227. Lüthi B, Schlagenhaut P. Risk factors associated with malaria deaths in travellers: a literature review. *Travel Med. Infect. Dis*. 2015;13:48–60. doi: 10.1016/J.TMAID.2014.04.014
228. Chen LH, Blair BM. Infectious Risks of Traveling Abroad. *Microbiol Spectr*. 2015 Aug;3(4). doi: 10.1128/microbiolspec.IOL5-0005-2015.

229. Kotlyar S, Rice BT. Fever in the returning traveler. *Emerg Med Clin North Am.* 2013;31:927–944. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0182
230. Torrús D, Carranza C, Manuel Ramos J, Carlos Rodríguez J, Rubio JM, Subirats M, et al. Microbiological diagnosis of imported malaria. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2015.1;33 Suppl 2:40–6. doi: 10.1016/S0213-005X(15)30014-8
231. McLellan SLF. Evaluation of fever in the returned traveler. *Prim. Care* 2002;29:947–69. doi: 10.1016/S0095-4543(02)00045-3
232. Magill AJ. Malaria: diagnosis and treatment of falciparum malaria in travelers during and after travel. *Curr Infect Dis Rep.* 2006;8:35–42. doi: 10.1007/S11908-006-0033-5
233. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Treatment of Malaria: Guidelines for Clinicians (United States). 2022; doi: [https://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/Malaria\\_Trx\\_Guide\\_for\\_US\\_Clinicians\\_2022\\_08.pdf](https://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/Malaria_Trx_Guide_for_US_Clinicians_2022_08.pdf)
234. Karnad DR, Richards GA, Silva GS, Amin P. Tropical diseases in the ICU: A syndromic approach to diagnosis and treatment. *J. Crit. Care.* 2018. 1;46:119–26. doi: 10.1016/J.JCRC.2018.03.025
235. Lalloo DG, Shingadia D, Bell DJ, Beeching NJ, Whitty CJM, Chiodini PL. UK malaria treatment guidelines 2016. *J. Infect.* [Internet] 2016 1 [cited 2022 27];72:635–49. doi: 10.1016/J.JINF.2016.02.001
236. Doherty JF, Grant AD, Bryceson AD. Fever as the presenting complaint of travellers returning from the tropics. *QJM.* 1995 Apr;88(4):277-81.
237. Bhargava A, Ralph R, Chatterjee B, Bottieau E. Assessment and initial management of acute undifferentiated fever in tropical and subtropical regions. *BMJ.* 2018 Nov 29;363:k4766. doi: 10.1136/bmj.k4766
238. Jensenius M, Davis X, von Sonnenburg F, Schwartz E, Keystone JS, Leder K, et al. Multicenter GeoSentinel analysis of rickettsial diseases in international travelers, 1996-2008. *Emerg Infect Dis.* 2009 Nov;15(11):1791-8. doi: 10.3201/eid1511.090677.
239. de Vries SG, van Eekeren LE, van der Linden H, Visser BJ, Grobusch MP, Wagenaar JFP, et al. Searching and Finding the Hidden Treasure: A Retrospective Analysis of Rickettsial Disease Among Dutch International Travelers. *Clin Infect Dis.* 2021 Apr 8;72(7):1171-1178. doi: 10.1093/cid/ciaa091.
240. Lee N, Ip M, Wong B, et al. Risk factors associated with life-threatening rickettsial infections. *Am J Trop Med Hyg* 2008;78:973-8. doi:10.4269/ajtmh.2008.78.973
241. Kirkland KB, Wilkinson WE, Sexton DJ. Therapeutic delay and mortality in cases of Rocky Mountain spotted fever. *Clin Infect Dis.* 1995 May;20(5):1118-21. doi: 10.1093/clinids/20.5.1118.

242. Tubiana S, Mikulski M, Becam J, et al. Risk factors and predictors of severe leptospirosis in New Caledonia. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7:e1991. doi:10.1371/journal.pntd.0001991
243. Newton PN, Keoulouangkhot V, Lee SJ, Choumlivong K, Sisouphone S, Choumlivong K, et al. A Prospective, Open-label, Randomized Trial of Doxycycline Versus Azithromycin for the Treatment of Uncomplicated Murine Typhus. *Clin Infect Dis*. 2019. Feb 15;68(5):738-747. doi: 10.1093/cid/ciy563.
244. Brett-Major DM, Coldren R. Antibiotics for leptospirosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD008264.
245. Effa EE, Bukirwa H. WITHDRAWN: Azithromycin for treating uncomplicated typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5;2011(10):CD006083. doi: 10.1002/14651858.
246. Phimda K, Hoontrakul S, Suttinont C, Chareonwat S, Losuwanaluk K, Chueasuwanchai S, Chierakul W, Suwancharoen D, Silpasakorn S, Saisongkorh W, Peacock SJ, Day NP, Suputtamongkol Y. Doxycycline versus azithromycin for treatment of leptospirosis and scrub typhus. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Sep;51(9):3259-63. doi: 10.1128/AAC.00508-07.
247. Kabir KI, John J, Satapathy AK, Sahu S, Behera B, Padhy BM. Oral Azithromycin Versus Doxycycline in the Treatment of Children With Uncomplicated Scrub Typhus: A Randomized Controlled Trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2022 Mar 1;41(3):224-229. doi: 10.1097/INF.0000000000003372.
248. White NJ. Melioidosis. *Lancet*. 2003 May 17;361(9370):1715-22. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13374-0.
249. Hagmann SHF, Angelo KM, Huits R, Plewes K, Eperon G, Grobusch MP, et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of International Travelers with Enteric Fever and Antibiotic Resistance Profiles of Their Isolates: a GeoSentinel Analysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Oct 20;64(11):e01084-20. doi: 10.1128/AAC.01084-20.
250. Kantele A, Lääveri T, Mero S, Vilkinen K, Pakkanen SH, Ollgren J, Antikainen J, Kirveskari J. Antimicrobials increase travelers' risk of colonization by extended-spectrum betalactamase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis*. 2015 Mar 15;60(6):837-46. doi: 10.1093/cid/ciu957.
251. Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, Leibovici L. Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection- 7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2013;68(10):2183-91.
252. Uranga A, España PP, Bilbao A, Quintana JM, Arriaga I, Intxausti M, et al. Duration of antibiotic treatment in community-acquired pneumonia: a multicenter randomized clinical trial. *JAMA Internal Med*. 2016; Doi: 10.1001/jamainternmed.2016.3633.

253. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014;59(2):e10–52.
254. Boggild A, Ghesquiere DW, McCarthy DA. Fever in the Returning International Traveller Initial Assessment Guidelines: Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT). *Can Commun Dis Rep*. 2011;37:1–15. doi: 10.14745/CCDR.V37I00A03
255. Crisinel PA. [Persistent fever in the travelling child]. *Rev. Med. Suisse* 2018 14;14:368–71. doi: 10.53738/revmed.2018.14.594.0368
256. Herdman MT, Karo B, Dave J, Katwa P, Freedman J, Nascimento V Do, et al. Increasingly limited options for the treatment of enteric fever in travellers returning to England, 2014–2019: A cross-sectional analytical study. *J. Med. Microbiol.* 2021 5;70:001359. doi: 10.1099/JMM.0.001359/CITE/REFWORKS
257. François Watkins LK, Winstead A, Appiah GD, Friedman CR, Medalla F, Hughes MJ, et al. Update on Extensively Drug-Resistant Salmonella Serotype Typhi Infections Among Travelers to or from Pakistan and Report of Ceftriaxone-Resistant Salmonella Serotype Typhi Infections Among Travelers to Iraq - United States, 2018–2019. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2020;69:618–22. doi: 10.15585/MMWR.MM6920A2
258. Zmora N, Shrestha S, Neuberger A, Paran Y, Tamrakar R, Shrestha A, et al. Open label comparative trial of mono versus dual antibiotic therapy for Typhoid Fever in adults. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018 Apr 23;12(4):e0006380. doi: 10.1371/journal.pntd.0006380.
259. Jensenius M, Parola P, Raoult D. Threats to international travellers posed by tick-borne diseases. *Travel Med. Infect. Dis.* 2006;4:4–13. doi: 10.1016/J.TMAID.2004.11.003
260. Delord M, Socolovschi C, Parola P. Rickettsioses and Q fever in travelers (2004–2013). *Travel Med. Infect. Dis.* 2014;12:443–58. doi: 10.1016/J.TMAID.2014.08.006
261. Salam AP, Cheng V, Edwards T, Olliaro P, Sterne J, Horby P. Time to reconsider the role of ribavirin in Lassa fever. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021 Jul 8;15(7):e0009522. doi: 10.1371/journal.pntd.0009522.
262. Hawman DW, Haddock E, Meade-White K, Williamson B, Hanley PW, Rosenke K, et al. Favipiravir (T-705) but not ribavirin is effective against two distinct strains of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in mice. *Antiviral Res.* 2018 Sep;157:18–26. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.06.013.
263. Porter DP, Weidner JM, Gomba L, Bannister R, Blair C, Jordan R, et al. Remdesivir (GS-5734) Is Efficacious in Cynomolgus Macaques Infected With Marburg Virus. *J Infect Dis.* 2020 Nov 9;222(11):1894–1901. doi: 10.1093/infdis/jiaa290.
264. Alp E, Erdem H, Rello J. Management of septic shock and severe infections in migrants and returning travelers requiring critical care. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016 Apr;35(4):527–33. doi: 10.1007/s10096-016-2575-2.

265. Leblebicioglu H, Rodriguez-Morales AJ, Rossolini GM, López-Vélez R, Zahar JR, Rello J; ESGCIP and ESGITM. Management of infections in critically ill returning travellers in the intensive care unit-I: considerations on infection control and transmission of resistance. *Int J Infect Dis*. 2016 Jul;48:113-7. doi: 10.1016/j.ijid.2016.04.019.
266. Bezabih YM, Sabiiti W, Alamneh E, Bezabih A, Peterson GM, Bezabhe WM, et al. The global prevalence and trend of human intestinal carriage of ESBL-producing *Escherichia coli* in the community. *J Antimicrob Chemother*. 2021; 76: 22–29.
267. Hassing RJ, Alsmas J, Arcilla MS, van Genderen PJ, Stricker BH, Verbon A. International travel and acquisition of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a systematic review. *Euro Surveill*. 2015;20(47). doi:10.2807/1560-7917.ES.2015.20.47.30074.
268. Arcilla MS, van Hattem JM, Haverkate MR, Bootsma MCJ, van Genderen PJJ, Goorhuis A, et al. Import and spread of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:78–85.
269. Voor AF, Mourik K, Beishuizen B, van der Schoor AS, Verbon A, Vos MC, et al. Acquisition of multidrug-resistant Enterobacteriales during international travel: a systematic review of clinical and microbiological characteristics and meta-analyses of risk factors. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):71. doi: 10.1186/s13756-020-00733-6
270. Theriault N, Tillotson G, Sandrock CE. Global travel and Gram-negative bacterial resistance; implications on clinical management. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19(2):181–196.
271. Armand-Lefèvre L, Andremont A, Ruppé E. Travel and acquisition of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Med Mal Infect*. 2018;48(7):431–441. doi: 10.1016/j.medmal.2018.02.005.
272. Khawaja T, Kirveskari J, Johansson S, Väisänen J, Djupsjöbacka A, Nevalainen A, Kantele A. Patients hospitalized abroad as importers of multiresistant bacteria—a cross-sectional study. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(9):673.e671–673.e678. doi: 10.1016/j.cmi.2017.02.003
273. Kajova M, Khawaja T, Kangas J, Mäkinen H, Kantele A. Import of multidrug-resistant bacteria from abroad through interhospital transfers, Finland, 2010–2019. *Euro Surveill* 2021; 26.
274. Lääveri T, Vlot JA, van Dam AP, Hakkinen HK, Sonder GJB, Visser LG, Kantele A. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-PE) among travellers to Africa: destination-specific data pooled from three European prospective studies. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):341. doi: 10.1186/s12879-018-3245-z.
275. Ruppé E, Armand-Lefèvre L, Estellat C, Consigny PH, El Mniai A, Boussadia Y, et al. High rate of acquisition but short duration of carriage of multidrug-resistant

Enterobacteriaceae after travel to the tropics. *Clin Infect Dis*. 2015; 61: 593–600. Doi: 10.1093/cid/civ333

276. Kajova D, Khawaja M, Kantele A. European hospitals as source of multidrug-resistant bacteria: analysis of travellers screened in Finland after hospitalization abroad. *J Travel Med*. 2022;29(4):taac022. doi: 10.1093/jtm/txaac022.

277. Woerther PL, Andremont A, Kantele A. Travel-acquired ESBL-producing Enterobacteriaceae: impact of colonization at individual and community level. *J Travel Med*. 2017 Apr 1;24(suppl\_1):S29-S34. doi: 10.1093/jtm/taw101.

278. Östholmbalkhed Å, Tärnberg M, Nilsson M, Nilsson LE, Hanberger H, Hällgren A, for the Southeast Sweden Travel Study Group. Duration of travel-associated faecal colonisation with ESBL-producing Enterobacteriaceae—A one year follow-up study. *PLoS ONE*. 2018;13:e0205504. doi: 10.1371/journal.pone.0205504.

279. Stenheim M, Ortvist A, Ringberg H, Larsson L, Olsson Liljequist B, Haeggman S, et al. Imported methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Sweden. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(2):189-96. doi:10.3201/eid1602.081655

280. Tran DT, Winter D, Christner M, Ramharter M, Addo MM, Rolling T, Vinnemeier C, Koch T. Less than you'd think—a prospective study on MRSA-colonization in healthy travellers. *J Travel Med*. 2021 Apr 14;28(3):taaa242. doi: 10.1093/jtm/taaa242.

281. Diekema DJ, Pfaller MA, Shortridge D, Zervos M, Jones RN. Twenty-year trends in antimicrobial susceptibilities among *Staphylococcus aureus* from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Open Forum Infect Dis*. 2019; 6:S47–53. doi: 10.1093/ofid/ofy270

282. Klemm EJ, Shakoor S, Page AJ, Qamar FN, Judge K, Saeed DK, et al. Emergence of an extensively drug-resistant *Salmonella enterica* serovar typhi clone harboring a promiscuous plasmid encoding resistance to fluoroquinolones and third-generation cephalosporins. *mBio* 2018;9(1):e00105-18. doi: 10.1128/mBio.00105-18.

283. Fatima M, Kumar S, Hussain M, Memon NM, Vighio A, Syed MA, et al. Morbidity and Mortality Associated with Typhoid Fever Among Hospitalized Patients in Hyderabad District, Pakistan, 2017-2018: retrospective Record Review. *JMIR Public Health Surveill*. 2021; 7(5):e27268. doi: 10.2196/27268 )

284. National Institute of Health of the Islamic Republic of Pakistan. Seasonal awareness and alert letter for epidemic-prone infectious diseases in Pakistan. 55th Issue. Published online 2022. Available in: <https://www.nih.org.pk/wp-content/uploads/2022/12/SAAL-55-Issue-updated-final.pdf>

285. Posen HJ, Wong W, Farrar DS, Campigotto A, Chan T, Barker KR, et al. Travel associated extensively drug resistant typhoid fever: a case series to inform management in non-endemic regions. *J Travel Med*. 2022 Jul 29:taac086. doi: 10.1093/jtm/taac086. Online ahead of print.

286. Hughes MJ, Birhane MG, Dorrough L, Reynolds JL, Caidi H, Tagg KA, et al. Extensively drug-resistant typhoid fever in the United States. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(12):ofab572. doi: 10.1093/ofid/ofab572.
287. Wang Y, Lu D, Jin Y, Wang H, Lyu B, Zhang X, et al. Extensively drug-resistant (XDR) *Salmonella typhi* outbreak by waterborne infection - Beijing Municipality, China, January-February 2022. *China CDC Wkly*. 2022; 4:254–8. doi:10.46234/ccdcw2022.062
288. World Health Organization. (2017). Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259462>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
289. Centers for Disease Control and Prevention of the United States. Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). November 2015 Update – CRE Toolkit. Available in: <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/CRE-guidance-508.pdf>
290. Magiorakos AP, Burns K, Rodriguez Baño J, Borg M, Daikos G, Dumpis U, et al. Infection prevention and control measures and tools for the prevention of entry of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae into healthcare settings: Guidance from the European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrob. Resist. Infect. Control*. 2017;6:113. doi: 10.1186/s13756-017-0259-z.
291. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:1–55. doi: 10.1111/1469-0691.12427
292. Institut national de santé publique du Québec. Mesures de prévention et de contrôle des bacilles à Gram négatif multirésistants autres que les entérobactéries productrices de carbapénémases dans les milieux de soins aigus. Février 2018. Available in: [https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2374\\_preventio\\_transmission\\_bacilles\\_gram\\_enterobacteries\\_carbapenemases.pdf](https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2374_preventio_transmission_bacilles_gram_enterobacteries_carbapenemases.pdf)
293. Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Actualisation des recommandations relatives à la maîtrise de la diffusion des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe). Décembre 2019. Available in: [https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20191211\\_actuallidesrec\\_ommarelativauxbhre.pdf](https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20191211_actuallidesrec_ommarelativauxbhre.pdf)
294. Health Protection Surveillance Centre. Requirements for Screening for Carbapenemase- Producing Enterobacterales (CPE). April 2019. Available in: <https://www.hse.ie/eng/about/who/healthwellbeing/our-priority-programmes/hcai/resources/cpe/requirements-for-screening-for-carbapenemase-producing-enterobacterales-cpe-april-2019.pdf>
295. Antimicrobial Resistance and Healthcare Associated Infection Scotland. Toolkit for the early detection, management and control of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Scottish acute settings. June 2020. Available in:

<https://www.nss.nhs.scot/media/2675/toolkit-for-the-early-detection-management-and-control-of-carbapenemase-producing-enterobacteriaceae-in-scottish-acute-settings.pdf>

296. Danish Health Authority. Guidance on Preventing the Spread of MRSA 3rd edition. December 2016. Available in: <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2017/MRSA-EN/Guidance-on-preventing-the-spread-of-MRSA-3rd-edition-2016.ashx>

297. Ontario Agency for Health Protection and Promotion, Provincial Infectious Diseases Advisory Committee. Annex A – Screening, testing and surveillance for antibiotic-resistant organisms (AROs). Annexed to: Routine Practices and Additional Precautions in All Health Care Settings. Toronto, ON: Queen’s Printer for Ontario; 2013.

298. Arieti F, Savoldi A, Rejendran NB, Sibani M, Tebon M, Pezzani MD, et al. The antimicrobial resistance travel tool, an interactive evidence-based educational tool to limit antimicrobial resistance spread J Travel Med. 2022 Jul 14;29(4):taac045. doi: 10.1093/jtm/taac045.

299. Kantele A, Laaveri T, Mero S, Hakkinen IMK, Kirveskari J, Johnston BD, Johnson JR. Despite Predominance of Uropathogenic/Extraintestinal Pathotypes Among Travel-acquired Extended-spectrum beta-Lactamase-producing Escherichia coli, the Most Commonly Associated Clinical Manifestation Is Travelers’ Diarrhea. Clin Infect Dis. 2020;70(2):210-18. doi: 10.1093/cid/ciz182.

300. Epelboin L, Robert J, Tsyryna-Kouyoumdjian E, Laouira S, Meyssonier V, Caumes E. High rate of multidrug-resistant gram-negative bacilli carriage and infection in hospitalized returning travelers: a cross-sectional cohort study. J Travel Med. 2015;22(5):292–299. doi: 10.1111/jtm.12211.

301. Hoellinger B, Deboscker S, Danion F, Lavigne T, Severac F, Ruch Y, et al. Incidence and Time-to-Onset of Carbapenemase-Producing Enterobacterales (CPE) Infections in CPE Carriers: a Retrospective Cohort Study. Microbiol Spectr. 2022 Dec 21;10(6):e0186822. doi: 10.1128/spectrum.01868-22. Epub 2022 Nov 2.

302. Tischendorf J, de Avila RA, Safdar N. 2016. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a systematic review. Am J Infect Control 44:539–543. doi:10.1016/j.ajic.2015.12.005

303. Nelson RE, Evans ME, Simbartl L, Jones M, Samore MH, Kralovic SM, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization and pre- and post-hospital discharge infection risk. Clin Infect Dis. 2019;68:545–553. doi: 10.1093/cid/ciy507.

304. Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-Ami R, Schwartz D, Carmeli Y. Clinical and economic impact of bacteremia with extended- spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50:1257–62. doi: 10.1128/aac.50.4.1257-1262.2006

305. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Gudiol C, et al. Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of infectious

diseases and clinical microbiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33:337.e1–337.e21. 10.1016/j.eimc.2014.11.009

306. Nabarro LE, McCann N, Herdman MT, Dugan C, Ladhani S, Patel D, et al. British infection association guidelines for the diagnosis and management of enteric fever in England. *Journal of Infection* 2022;84(4):469-89. doi: 10.1016/j.jinf.2022.01.014.

307. da Silva KE, Tanmoy AM, Pragasam AK, Iqbal J, Sajib MSI, Mutreja A, et al. The international and intercontinental spread and expansion of antimicrobial-resistant *Salmonella* Typhi: a genomic epidemiology study. *Lancet Microbe* 2022;3:e567–e577. doi: 10.1016/S2666-5247(22)00093-3.

308. Takem EN, D'Alessandro U. Malaria in pregnancy. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013;5(1):e2013010.

309. Jiménez BC, Cuadros-Tito P, Ruiz-Giardín JM, Rojo-Marcos G, Cuadros-González J, Canalejo E, et al. Imported malaria in pregnancy in Madrid. *Malar J*. 2012;11:112.

310. Mulik V, Dad N, Buhmaid S. Dengue in pregnancy: Review article. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;261:205-10.

311. Vouga M, Chiu YC, Pomar L, de Meyer SV, Masméjan S, Genton B, et al. Dengue, Zika and chikungunya during pregnancy: pre- and post-travel advice and clinical management. *J Travel Med*. 2019;26(8).

312. Mayor A, Moro L, Aguilar R, Bardají A, Cisteró P, Serra-Casas E, et al. How hidden can malaria be in pregnant women? Diagnosis by microscopy, placental histology, polymerase chain reaction and detection of histidine-rich protein 2 in plasma. *Clin Infect Dis*. 2012;54(11):1561-8.

313. Ducarme G, Thuillier C, Wernet A, Bellier C, Luton D. Malaria in pregnant woman masquerading as HELLP syndrome. *Am J Perinatol*. 2010;27(2):171-2.

314. Scaggs Huang FA, Schlaudecker E. Fever in the Returning Traveler. *Infect Dis Clin North Am*. 2018;32(1):163-88.

315. Nield LS, Stauffer W, Kamat D. Evaluation and management of illness in a child after international travel. *Pediatr Emerg Care*. 2005;21(3):184-95; quiz 96-8.

316. Britto C, Pollard AJ, Voysey M, Blohmke CJ. An Appraisal of the Clinical Features of Pediatric Enteric Fever: Systematic Review and Meta-analysis of the Age-Stratified Disease Occurrence. *Clin Infect Dis*. 2017;64(11):1604-11.

317. Michal Stevens A, Esposito DH, Stoney RJ, Hamer DH, Flores-Figueroa J, Bottieau E, et al. Clostridium difficile infection in returning travellers. *J Travel Med*. 2017;24(3).

318. Baauw A, Kist-van Holthe J, Slattery B, Heymans M, Chinapaw M, van Goudoever H. Health needs of refugee children identified on arrival in reception countries: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Paediatr Open*. 2019;3(1):e000516.

319. Centers for Disease Control and Prevention. The Immunocompromised Traveler. In: Health Information for International Travel 2005–2006. Atlanta: US Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2016. Available in: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/advising-travelers-with-specific-needs/immunocompromised-travelers>
320. Igreja R. Travel medicine and HIV infection. *Int J STD AIDS*. 2008; 19: 577-580.
321. Hollenstein Y, Elzi L, Hatz C, Passweg J, Weisser M, Stöckle M, Halter JP, Egli A. Travelling activity and travel-related risks after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation - a single centre survey. *Swiss Med Wkly*. 2015; 145: w14136.
322. Boggild AK, Sano M, Humar A, Salit I, Gilman M, Kain KC. Travel patterns and risk behavior in solid organ transplant recipients. *J Travel Med* 2004; 11: 37-43.
323. Salit IE, Sano M, Boggild AK, Kain KC. Travel patterns and risk behaviour of HIV-positive people travelling internationally. *CMAJ*. 2005; 172: 884-888.
324. Pérez-Molina JA, Martínez-Perez A, Serre N, Treviño B, Ruiz-Giardín JM, Torrús D, et al. Characteristics of HIV infected individuals traveling abroad. Results from the +REDIVI Collaborative Network. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016; 34: 108-113.
325. Mouala C, Guiguet M, Houzé S, Damond F, Pialoux G, Viget N, et al. Impact of HIV infection on severity of imported malaria is restricted to patients with CD4 cell counts < 350 cells/microl. *AIDS*. 2009; 23: 1997-2004.
326. Van Griensven J, Carrillo E, López-Vélez R, Lynen L, Moreno J. Leishmaniasis in immunosuppressed individuals. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20: 286-299.
327. Buonfrate D, Requena-Mendez A, Angheben A, Muñoz J, Gobbi F, Van Den Ende J, Bisoffi Z. Severe strongyloidiasis: a systematic review of case reports. *BMC Infect Dis*. 2013; 13: 78.
328. Gupta S, Narang S, Nunvath V, Singh S. Chronic diarrhoea in HIV patients: prevalence of coccidian parasites. *Indian J Med Microbiol*; 2008; 26: 172-175.
329. Bahr NC, Antinori S, Wheat LJ, Sarosi GA. Histoplasmosis infections worldwide: thinking outside of the Ohio River valley. *Curr Trop Med Rep*. 2015; 2: 70-80.
330. Vartivarian SE, Coudron PE, Markowitz SM. Disseminated coccidioidomycosis. Unusual manifestations in a cardiac transplantation patient. *Am J Med*. 1987; 83: 949-952.
331. Kuhn S, Hui C, approved by C. Statement on Pediatric Travellers: Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel. *Can Commun Dis Rep*. 2010; 36(ACS-3):1-31. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v36i00a03>.
332. Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT). The immunocompromised traveller. *Can Commun Dis Rep*. 2007;33 ACS-4:1-24.

333. Wieten R.W., Leenstra T., Goorhuis A., van Vugt M., Grobusch M.P. Health risks of travellers with medical conditions—A retrospective analysis. *J. Travel Med.* 2012;19:104–110. doi: 10.1111/j.1708-8305.2011.00594.x.
334. Rello J, Manuel O, Eggimann P, Richards G, Wejse C, Petersen JE, et al. ESGCIP and ESGITM. Management of infections in critically ill returning travellers in the intensive care unit-II: clinical syndromes and special considerations in immunocompromised patients. *Int J Infect Dis.* 2016; 48: 104–112, doi: 10.1016/j.ijid.2016.04.020.
335. Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA. Emerging Infections and Pregnancy. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:1638–1643. doi: 10.3201/eid1211.060152
336. Weerakkody RM, Patrick JA, Sheriff MH. Dengue fever in renal transplant patients: a systematic review of literature. *BMC Nephrol.* 2017 Jan 13;18(1):15. doi: 10.1186/s12882-016-0428-y.
337. Safdar N, Love RB, Maki DG. Severe Ehrlichia chaffeensis infection in a lung transplant recipient: a review of ehrlichiosis in the immunocompromised patient. *Emerg Infect Dis.* 2002 Mar;8(3):320-3. doi: 10.3201/eid0803.010249
338. Sanchez E, Vannier E, Wormser GP, Hu LT. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: A Review. *JAMA.* 2016 Apr 26;315(16):1767-77. doi: 10.1001/jama.2016.2884
339. Biggs HM, Galloway RL, Bui DM, Morrissey AB, Maro VP. Leptospirosis and Human Immunodeficiency Virus Co-Infection Among Febrile Inpatients in Northern Tanzania. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2013 Aug; 13(8): 572–580. doi: 10.1089/vbz.2012.1205
340. Flores MS, Hickey PW, Fields JH, Ottolini MG. A “Syndromic” approach for diagnosing and managing travel-related infectious diseases in children. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care.* 2015; 45(8), 231–243.
341. Audcent T, Hunter A. Fever in the returning child traveller: Highlights for health care providers. *Paediatr Child Health.* 2018 Dec; 23(8): 553. doi: 10.1093/pch/pxy138
342. Abdel-Haq N, Asmar BI. Fever in the Returned Pediatric Traveler. *Glob Pediatr Health.* 2021; 8: 2333794X211026188. doi: 10.1177/2333794X211026188
343. Lortholary O, Charlier C, Lebeaux D, Lecuit M, Consigny PH. Fungal infections in immunocompromised travelers. *Clin Infect Dis.* 2013;56(6):861–869. doi: 10.1093/cid/cis935
344. Documento de Prevención y Tratamiento de infecciones oportunistas y otras coinfecciones en pacientes con infección por VIH (Actualización 2021). GESIDA (grupo de estudio del SIDA\_SEIMC). [https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2022/03/GUIA\\_PREVENCION\\_INFECCIONES\\_OPORTUNISTAS.pdf](https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2022/03/GUIA_PREVENCION_INFECCIONES_OPORTUNISTAS.pdf)

345. Buckingham SC, Marshall GS, Schutze GE, et al. Clinical and laboratory features, hospital course, and outcome of rocky mountain spotted fever in children. *J. Pediatr.* 2007;150:180–184.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.11.023.
346. Todd SR, Dahlgren FS, Traeger MS, et al. No visible dental staining in children treated with doxycycline for suspected rocky mountain spotted fever. *J. Pediatr.* 2015;166:1246–1251. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.02.015.
347. Cross R, Ling C, Day NP, McGready R, Paris DH. Revisiting doxycycline in pregnancy and early childhood--time to rebuild its reputation? *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15:367–382.
348. Boast A, Curtis N, Gwee A. QUESTION 1: teething issues: can doxycycline be safely used in young children? *Arch Dis Child.* 2016;101:772–774.
349. Wormser GP, Wormser RP, Strle F, Myers R, Cunha BA. How safe is doxycycline for young children or for pregnant or breastfeeding women? *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019;93:238–242.
350. Kimberlin, D. Rickettsial diseases Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases 2018 31st ed. Elk Grove Village, IL. 31st ed. American Academy of Pediatrics 693–6.
351. Biggs HM, Behravesh CB, Bradley KK, et al. Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky mountain spotted fever and other spotted fever group rickettsioses, ehrlichioses, and anaplasmosis—United States: A practical guide for health care and public health professionals. *MMWR Recomm. Rep.* 2016;65:1–44. doi: 10.15585/mmwr.rr6502a1
352. Fichas técnicas del Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/46406/FT\\_46406.html#1-nombre-del-medicamento](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/46406/FT_46406.html#1-nombre-del-medicamento).
353. Fichas técnicas de la FDA (Food and Drug Administration) de los Estados Unidos. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/050795s005lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/050795s005lbl.pdf)
354. Ftika L, Maltezou HC. Viral haemorrhagic fevers in healthcare settings. *J Hosp Infect* 2013;83:185-192.
355. Valencia R, Román E, García-León FJ, Guillén J. Sistemas de alerta: una prioridad en vigilancia epidemiológica [Warning systems: a priority in epidemiological surveillance]. *Gac Sanit.* 2003 Nov-Dec;17(6):520-2. Spanish. doi: 10.1016/s0213-9111(03)71801-9. PMID: 14670261.
356. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la red nacional de vigilancia epidemiológica. BOE núm 21 de 24/1/1996.

357. Boletín Oficial del Estado. Orden SSI/445/2015, de 9 de marzo, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, relativos a la lista de enfermedades de declaración obligatoria, modalidades de declaración y enfermedades endémicas de ámbito regional. «BOE» núm. 65, de 17 de marzo de 2015. Disponible en:

<https://www.boe.es/boe/dias/2015/03/17/pdfs/BOE-A-2015-2837.pdf>

358. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Madrid, 2013. Revisados el 3 de septiembre de 2016. Disponible en:

<https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/ProtocolosRENAVE.aspx>

359. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control*. 2007 Dec;35(Suppl 2):S65-164. doi: 10.1016/j.ajic.2007.10.007.

360. European Centre for Disease Prevention and Control and European Food Safety Authority. Mosquito maps [internet]. Stockholm: ECDC; 2023. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-data/mosquito-maps>

361. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES), Ministerio de Sanidad. Evaluación rápida de riesgo. Identificación del mosquito *Aedes aegypti* en la Isla de la Palma. 04 de mayo de 2022. Madrid: CCAES, Ministerio de Sanidad, 2022. Disponible en:

<https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/alertActu.htm>

362. Venturi G, Luca MD, Fortuna C, Remoli ME, Riccardo F, Severini F, et al. Detection of a chikungunya outbreak in Central Italy, August to September 2017. *Eurosurveillance*. 2017 Sep 28;22(39):17-00646.

363. Succo T, Leparac-Goffart I, Ferré JB, Roiz D, Broche B, Maquart M, et al. Autochthonous dengue outbreak in Nîmes, South of France, July to September 2015. *Euro Surveill*. 2016 May 26;21(21).

364. Spiteri G, Sudre B, Septfons A, Beauté J, European Zika surveillance Network. Surveillance of Zika virus infection in the EU/EEA, June 2015 to January 2017. *Euro Surveill*. 2017;22(41):pii=17-00254.

365. Hernández-Triana LM, Barrero E, Delacour-Estrella S, Ruiz-Arrondo I, Lucientes J, Fernández de Marco MDM, et al. Evidence for infection but not transmission of Zika virus by *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) from Spain. *Parasit Vectors*. 2019 May 3;12(1):204. doi: 10.1186/s13071-019-3467-y.

366 Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES), Ministerio de Sanidad. Evaluación rápida de riesgo. Dengue autóctono en España 2ª actualización. 31

mayo 2019. Madrid: CCAES, Ministerio de Sanidad, 2018. Disponible en:  
<https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/Dengue.htm>

367. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Plan Nacional de preparación y respuesta frente a enfermedades transmitidas por vectores. Abril, 2016.

368. Amraoui F, Vazeille M, Failloux AB. French *Aedes albopictus* are able to transmit yellow fever virus. *Euro Surveill.* 2016;21(39):30361.

369. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES), Ministerio de Sanidad. Evaluación rápida de riesgo. Brote de fiebre amarilla en Brasil. 31 enero 2018. Madrid: CCAES, Ministerio de Sanidad, 2018. Disponible en:  
<https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/Fiebre-amarilla.htm>

370. Gossner CM, Fournet N, Dias JG, Martínez BF, Del Manso M, Young JJ, et al. Risks Related to Chikungunya Infections among European Union Travelers, 2012-2018. *Emerg Infect Dis.* 2020 Jun;26(6):1067-1076. doi: 10.3201/eid2606.190490.

371. Alvarado-Castro V, Paredes-Solís S, Nava-Aguilera E, Morales-Pérez A, Alarcón-Morales L, Balderas-Vargas NA, et al. Assessing the effects of interventions for *Aedes aegypti* control: systematic review and meta-analysis of cluster randomised controlled trials. *BMC Public Health.* 2017 May 30;17(Suppl 1):384. doi: 10.1186/s12889-017-4290-z.

372. WHO guidelines for the prevention of sexual transmission of Zika virus. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

373. Counotte MJ, Kim CR, Wang J, Bernstein K, Deal CD, Broutet NJN, et al. Sexual transmission of Zika virus and other flaviviruses: A living systematic review. *PLoS Med.* 2018 Jul 24;15(7):e1002611. doi: 10.1371/journal.pmed.1002611.

374. Oduyebo T, Petersen EE, Rasmussen SA, Mead PS, Meaney-Delman D, Renquist CM, et al. Update: interim guidelines for health care providers caring for pregnant women and women of reproductive age with possible Zika virus exposure—United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65:122–7. doi: 10.15585/mmwr.mm6505e2

375. Iannetta M, Lalle E, Musso M, Carletti F, Scorzoloni L, D'Abramo A, et al. Persistent detection of dengue virus RNA in vaginal secretion of a woman returning from Sri Lanka to Italy, April 2017. *Euro Surveill.* 2017 Aug 24;22(34):30600. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.34.30600.

376. Lalle E, Colavita F, Iannetta M, Gebremeskel Teklè S, Carletti F, Scorzoloni L, et al. Prolonged detection of dengue virus RNA in the semen of a man returning from Thailand to Italy, January 2018. *Euro Surveill.* 2018 May;23(18):18-00197. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.18.18-00197.

377. Blitvich BJ, Magalhaes T, Laredo-Tiscareño SV, Foy BD. Sexual Transmission of Arboviruses: A Systematic Review. *Viruses*. 2020 Aug 25;12(9):933. doi: 10.3390/v12090933.
378. Lee C, Lee H. Probable female to male sexual transmission of dengue virus infection. *Infect Dis (Lond)*. 2019 Feb;51(2):150-152. doi: 10.1080/23744235.2018.1521004.
379. Liew CH. The first case of sexual transmission of dengue in Spain. *J Travel Med*. 2020 Feb 3;27(1):taz087. doi: 10.1093/jtm/taz087. PMID: 31776571.
380. Feldmann H. Virus in Semen and the Risk of Sexual Transmission. *N Engl J Med*. 2018 Apr 12;378(15):1440-1441. doi: 10.1056/NEJMe1803212.
381. Soka MJ, Choi MJ, Baller A, White S, Rogers E, Purpura LJ, et al. Prevention of sexual transmission of Ebola in Liberia through a national semen testing and counselling programme for survivors: an analysis of Ebola virus RNA results and behavioural data. *Lancet Glob Health*. 2016 Oct;4(10):e736-43. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30175-9.
382. Avni C, Stienlauf S, Meltzer E, Sidi Y, Schwartz E, Leshem E. Region-Specific, Life-Threatening Diseases among International Travelers from Israel, 2004-2015. *Emerging Infect Dis*. 2018;24(4):790-3. doi: 10.3201/eid2404.171542.
383. Boggild AK, Geduld J, Libman M, Ward BJ, McCarthy AE, Doyle PW, et al. Travel-acquired infections and illnesses in Canadians: surveillance report from CanTravNet surveillance data, 2009-2011. *Open Med*. 2014;8(1):e20-32.
384. Bottieau E, Clerinx J, Schrooten W, Van den Enden E, Wouters R, Van Esbroeck M, et al. Etiology and outcome of fever after a stay in the tropics. *Arch Intern Med*. 2006 Aug 14;28;166(15):1642-8. doi: 10.1001/archinte.166.15.1642.
385. Cooper EC, Ratnam I, Mohebbi M, Leder K. Laboratory features of common causes of fever in returned travelers. *J Travel Med*. 2014 Jul-Aug;21(4):235-9. doi: 10.1111/jtm.12122.
386. Casalino E, Le Bras J, Chaussin F, Fichelle A, Bouvet E. Predictive factors of malaria in travelers to areas where malaria is endemic. *Arch Intern Med*. 2002 Jul 22;162(14):1625-30. doi: 10.1001/archinte.162.
387. D'Acremont V, Landry P, Mueller I, Walter T, Genton B. Clinical and laboratory predictors of imported malaria in an out-patient setting : an aid to medical decision making in return-ing travelers with fever. *Am J Trop Med Hyg* 2002;66:481-6. doi: 10.4269/ajtmh.2002.66.481.
388. Mueller Y, D'Acremont V, Ambresin AE, Rossi I, Martin O, Burnand B et al. Feasibility and clinical outcomes when using practice guideleines for evaluation of fever in returning travelers and migrants: a validation study. *J Trav Med* 2014;21(3):169-182. doi: 10.1111/jtm.12099.

389. Naudin J, Blondé R, Alberti C, Angoulvant F, De Lauzanne A, Armoogum P, et al. Aetiology and epidemiology of fever in children presenting to the emergency department of a French paediatric tertiary care centre after international travel. *Arch Dis Child*. 2012 Feb;97(2):107–11. doi: 10.1136/archdischild-2011-300175.
390. Siikamäki HM, Kivelä PS, Sipilä PN, Kettunen A, Kainulainen MK, Ollgren JP, et al. Fever in travelers returning from malaria-endemic areas: don't look for malaria only. *J Travel Med*. 2011 Aug;18(4):239–44. doi: 10.1111/j.1708-8305.2011.00532.x.
391. World Health Organization (WHO). Dengue guidelines, for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva. 2009. ISBN: 978 92 4 154787 1. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241547871>
392. ECDC. Autochthonous vectorial transmission of dengue virus in mainland EU/EEA, 2010-present. Última actualización: 21 Noviembre 2023. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/dengue/surveillance-and-disease-data/autochthonous-transmission-dengue-virus-eueea>
393. CDC. Locally Acquired Cases of Malaria in Florida, Texas, Maryland, and Arkansas. 19 Octubre 2023. Disponible en: [https://www.cdc.gov/malaria/new\\_info/2023/malaria\\_US.html](https://www.cdc.gov/malaria/new_info/2023/malaria_US.html)
394. Malaria y otras enfermedades infecciosas transmitidas por artrópodos y relacionadas con el cambio climático. Membrillo FJ, Álvarez MJ. En: Cisneros JM. Producciones Pantuas SL 2022. Las enfermedades Infecciosas en 2050. Cómo serán las enfermedades infecciosas en 30 años. ISBN 978-84-09-41523-6