

## Recomendaciones de actuación y respuesta ante la aparición de un caso o de un brote de viruela

Resumen del Documento aprobado por el Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, en su sesión del 15 de abril de 2002.

### ANTECEDENTES

La viruela, antes de la vacunación, era una enfermedad grave y endémica que afectaba tanto a adultos como a niños.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) lanzó una campaña mundial de vacunación en 1967, mediante la cual consiguió la erradicación de la viruela en 1977. En 1980, después de tres años sin que se declararan nuevos casos, la OMS declaró la erradicación mundial de la viruela y, a partir de ese momento, recomendó a todos los países que dejaran de vacunar. La vacuna frente a la viruela no se administra a población general desde el inicio de los años ochenta. Actualmente, su administración sólo está recomendada para proteger a personas que trabajan con otros ortopoxvirus (*vaccinia* y *monkeypox*).

A pesar de que la OMS recomendó la destrucción del virus de la viruela, dos lugares en el mundo siguen almacenándolo: los Centros para el Control de las Enfermedades de Atlanta (Estados Unidos) y el Instituto de Preparaciones Víricas de Moscú (Rusia).

La liberación deliberada del virus de la viruela se considera un peligro por las siguientes razones:

- Es una infección que se transmite por vía aérea.
- La enfermedad tiene una mortalidad elevada.
- Los efectos secundarios son graves, a destacar: cicatrices desfigurantes que pueden afectar a la cara y cicatrices en la córnea que pueden producir ceguera.

La estabilidad del virus en aerosol, junto con la escasa dosis infectiva requerida, favorece la aparición de brotes de grandes proporciones. Dado que la población española, al igual que la mundial, es mayoritariamente susceptible a la viruela, la aparición de una persona infectada podría provocar numerosos casos secundarios, aunque se tomaran medidas de control adecuadas e inmediatas.

En España el último brote de viruela ocurrió en 1961. Una niña y un familiar, recién llegados de la India, fueron los casos índices; ambas presentaban certificados de haber sido vacunadas en febrero de 1959. En el primer caso el

inicio de los síntomas se produjo el 6 de febrero, y la niña fue ingresada en el Hospital del Rey con sospecha de viruela el 14 de febrero. Tras este caso se notifican 16 más, y el último caso se diagnostica el 22 de marzo. En 12 de los 17 casos la transmisión tuvo lugar en el Centro Hospitalario donde fue ingresado el caso índice. Según consta en informes de la época, desde el momento en que se recibió la denuncia, la Jefatura Provincial de Sanidad de Madrid inició la investigación epidemiológica y se procedió a la vacunación de los contactos y de la población madrileña; en total se utilizaron más de 1.500.000 dosis, es decir, fue vacunada más del noventa y tantos por ciento de la población.

Tras estas consideraciones preliminares, y dada la situación actual, se ha procedido a la elaboración de este documento con el objetivo de aportar información de utilidad para los profesionales sanitarios y de laboratorio que puedan encontrarse con un caso sospechoso de viruela. La información recogida es complementaria a las recomendaciones de la Red Europea para el diagnóstico de Enfermedades Víricas Importadas (ENIVD)<sup>1</sup>.

### LA VIRUELA

#### El agente infeccioso

El virus de la viruela es un virus ADN, envuelto, perteneciente al género de los *orthopoxvirus*. Este género incluye, además, a otros virus que también pueden infectar a humanos causando lesiones cutáneas: *monkeypox*, *cowpox*, *tanapox* y *vaccinia*, el virus utilizado para obtener la vacuna antivariólica.

Como el resto de los ortopoxvirus, el virus de la viruela tiene un genoma complejo con un número de genes elevado. El virión tiene una forma característica de ladrillo, con un diámetro de aproximadamente 200 nm. Aunque se trata de un virus muy estable que puede ser almacenado durante largos períodos, en su entorno natural no es viable más allá de 48 horas.

#### Patogénesis y cuadro clínico

La infección comienza cuando el virus se implanta en la orofaringe o en la mucosa respiratoria. Aunque no se co-

Fuente: Boletín Epidemiológico Semanal. Centro Nacional de Epidemiología.

noce con precisión, la dosis infectiva mínima parece estar entre 10 y 100 viriones. Después, el virus se multiplica en los ganglios linfáticos y hacia el tercer o cuarto día se desarrolla una primera viremia asintomática, a la que sigue la multiplicación del virus en bazo, médula ósea y ganglios linfáticos. Aproximadamente en el octavo día comienza una segunda viremia que precede a la aparición de la fiebre y la toxemia.

La mortalidad ha dependido clásicamente de las cepas implicadas, siendo más virulentas las definidas como viruela mayor (15%–50% de mortalidad) y menos las denominadas viruela menor (alrededor del 1% de mortalidad). La mortalidad depende también del nivel de inmunización de los afectados y alcanza entre el 50% y 90% en poblaciones que no han sido nunca vacunadas o que no habían tenido contacto con la viruela. La mayor letalidad se produce en menores de un año y en ancianos.

La viruela puede aparecer con diferentes cuadros clínicos, de mayor o menor gravedad.

### Viruela maligna

—Comienzo abrupto, con fiebre (hasta 39°C), postración extrema, cefalea, dolor intenso que suele señalar el enfermo en espalda, pecho o costados y ansiedad extrema. La fiebre puede disminuir ligeramente en el segundo o tercer día.

—En el segundo o tercer día aparece un intenso exantema eritematoso, similar al del sarampión o la rubeola, en cara, palmas de las manos, pecho y espalda. El exantema puede ser hemorrágico, apareciendo lesiones purpúricas en la piel eritematosa.

—El exantema maculopapular no aparece hasta el cuarto o sexto día (si el paciente aún vive). Afecta primero a la cara y es diminuto y superficial, caliente y sensible, dando la sensación de tratarse de una quemadura por rayos solares.

—Ente el octavo y el decimotercero o decimocuarto día evoluciona lentamente a exantema vesicular. Aparecen nuevas vesículas en los primeros días, que se pueden unir formando vesículas blandas y flácidas cubiertas por piel macerada, que enrojece con facilidad. El colapso en el centro de la vesícula le da apariencia umbilicada.

—Durante el curso de la viruela las lesiones, en cualquier momento y en cualquier área, están todas en el mismo estado de evolución.

En el decimotercero o decimocuarto día de la enfermedad, la piel se exfolia, dejando amplias áreas desnudas y dolorosas.

—En algunos casos es fulminante y antes de que aparezcan los signos sugestivos de viruela la muerte puede ocurrir en las primeras 48 horas. La mayor parte de los casos fulminantes mueren en el día cuarto o quinto. Otros casos de viruela maligna mueren en la segunda semana de evolución.

### Viruela benigna

Las presentaciones benignas son las más frecuentes en individuos previamente vacunados o en poblaciones que pa-

decieron viruela. Se diferencian de la viruela maligna en diferentes aspectos:

—El comienzo es abrupto, con cefalea, dolor en la nuca, malestar y frecuentemente vómitos, pero la fiebre es generalmente más alta, entre 39,5°C y 40,5°C. La fiebre puede ceder durante el tercer día, pero vuelve a aumentar a niveles moderados durante la evolución del exantema.

—El exantema eritematoso es menos marcado y no suele aparecer en cara y manos.

—El exantema maculopapular empieza antes, normalmente en el tercer o cuarto día, con aparición de pequeñas máculas en lugares típicos: primero en cuero cabelludo y cara, frecuentemente en nariz, después en la parte superior de la espalda, luego en cuello, sobre la tráquea y los músculos esternocleidomastoideos, después sobre las cabezas del cúbito y el radio y en los pliegues de las muñecas y finalmente en los tobillos, sobre las cabezas de los maléolos.

—Las vesículas comienzan a aparecer en el quinto día. Se agrandan (7–10 mm), se redondean y se tensan, semejando perlas. Para el octavo día están completamente desarrolladas y, después, empiezan a convertirse en pústulas, se umbilican progresivamente y empiezan a secarse, formando costras que no son cálidas ni dolorosas.

—En el decimotercero o decimocuarto día de la enfermedad, la piel se exfolia, dejando áreas amplias desnudas y dolorosas.

—Las lesiones, en cualquier momento y en cualquier área, están en el mismo estado de evolución.

—La mayor parte de las costras habrán desaparecido en el decimocuarto o decimoquinto día; las lesiones profundas, que generalmente habrán avanzado entre los folículos pilosos y las glándulas sebáceas, pueden dejar cicatrices.

### Presentaciones leves y abortivas de viruela

Se ven principalmente en individuos que tienen inmunidad parcial por vacunación, ya sea antes de la exposición o en los primeros días del período de incubación. Aunque haya un comienzo abrupto con fiebre elevada, ésta persiste durante tres o cuatro días y el exantema maculopapular que le sigue no desarrolla más allá de 100 lesiones, un número variable de las cuales permanece como máculas o pápulas, sin desarrollar vesículas. Algunos pacientes no desarrollan exantema, aunque son virémicos durante el período febril.

Es importante identificar estos casos, ya que además de ser infecciosos, pueden pasar desapercibidos.

### Transmisión

La infección se suele transmitir por vía respiratoria, aunque también puede adquirirse por contacto directo con el líquido vesicular, con las excreciones y secreciones del paciente enfermo, e incluso por ropa contaminada.

Los pacientes excretan virus por la garganta desde el comienzo del período febril, son más infecciosos en el segundo y tercer día de fiebre, y permanecen así hasta la muerte o hasta que las costras se desprendan. El líquido de las vesículas y las costras contiene virus viable. Las ropas

contaminadas han causado nuevos brotes de infección.

Se ha demostrado la transmisión eficiente entre contactos próximos. La mayor tasa de ataque secundario se observa entre convivientes, aunque los contactos en salas abiertas también han ocasionado brotes. La transmisión entre contactos esporádicos, como los producidos por haber coincidido en el mismo edificio, es menos probable, aunque se ha descrito la transmisión del virus a través del aire acondicionado y en ambientes secos.

En África y Asia las tasas de infección secundaria intra-familiares oscilaban entre el 37% y el 96%, dependiendo de las condiciones sanitarias, de la cantidad de personas que convivían con el enfermo y de las propias características del virus.

La viruela se transmite con facilidad y así el número reproductivo básico, que mide cuántos casos secundarios es capaz de producir un caso infectivo, en una población de densidad media y totalmente susceptible, se estima que es de 5.

El período de incubación, definido como el tiempo transcurrido entre la exposición y el inicio de los primeros síntomas, tiene una duración de 7 a 14 días, con una media de 12 días. Sin embargo, podría ser incluso tan corto como tres días para cepas de viruela modificadas para su uso como arma biológica. El tiempo transcurrido entre la exposición y la fiebre es de 10 a 14 días.

Los pacientes son infecciosos desde el inicio de la fiebre.

La infectividad aumenta en el segundo y tercer día tras el inicio de la fiebre, coincidiendo con el período en el que las lesiones en boca y faringe empiezan a liberar virus. La capacidad de contagio disminuye progresivamente durante la evolución del exantema, disminuyendo rápidamente cuando aparecen las costras. El período de mayor infectividad abarca los 10 primeros días tras el comienzo de la enfermedad clínica, aunque la liberación de virus en la faringe puede persistir hasta tres semanas después del inicio de la fiebre.

### Diagnóstico

El hemograma muestra linfocitosis o, al menos, una predominancia de linfocitos, con abundantes células atípicas y mononucleares activadas. En los casos graves pueden aparecer abundantes células inmaduras, semejando una reacción leucemoide. Existe trombopenia en relación con las hemorragias.

El diagnóstico virológico inicial se puede realizar por detección del virus en líquido vesicular, pústulas o costras, por microscopía electrónica. Sin embargo, es necesario confirmar la presencia del virus mediante técnicas más precisas, basadas en la amplificación del genoma del virus y su caracterización por secuenciación o digestión con endonucleasas de restricción.

### Tratamiento

Actualmente, el tratamiento de la viruela se basa en la terapia de soporte y el uso de antibióticos para las posibles infecciones bacterianas secundarias. Los supervivientes pueden tener graves secuelas como queratitis, cicatrices en la cara y crisis depresivas.

Aún no se ha comprobado que existan antivíricos eficaces para el tratamiento de la viruela. Aunque hay algún trabajo que demuestra la acción antivírica del cidofovir y del adefovir en cultivos celulares de ortopoxvirus, se trata de fármacos tóxicos y difíciles de administrar. La administración de cidofovir requiere tratamiento concomitante con probenecid como protector renal y una hidratación intensa durante su administración.

La vacunación, si se administra durante los primeros 4 días del período de incubación, puede modificar la gravedad de la enfermedad, reduciendo su mortalidad en un 50%.

## LA VACUNA

La mayor parte de la vacuna que se utilizó en la campaña de erradicación de la viruela procedía de virus vacunal crecido sobre la piel de terneros vivos. En diferentes regiones del mundo se utilizaron distintas cepas de virus como componente de la vacuna, siendo la cepa *Lister* y la cepa *New York City Board of Health* las más ampliamente utilizadas en Europa y en Estados Unidos. En algunos países se utilizó virus crecido en embriones de pollo. También se descubrió la producción de virus vacunal en cultivo de tejidos. A pesar de que esta vacuna resultó eficaz en ensayos de campo, no llegó a usarse masivamente dado que se describió cuando se estaba finalizando el programa de erradicación de la viruela.

La vacuna generalmente se administraba intradérmicamente con una aguja bifurcada, que se clavaba 10–15 veces en la piel del brazo hasta que aparecía un poco de sangre. Usualmente en el punto de inoculación se desarrollaba una pústula que desaparecía a los 14–21 días, dejando una cicatriz característica.

La vacuna contra la viruela es muy estable, y puede mantenerse indefinidamente congelada a -20°C. De hecho, se ha comprobado que la vacuna liofilizada no pierde potencia tras ser mantenida durante dos años a 37°C, aunque esta elevada termoestabilidad varía en función de la cepa usada. La vacuna es más inestable una vez reconstituida, si bien se puede mantener sin pérdida de título durante una semana a 4°C.

### Vacunación preventiva antes de la exposición

En España y desde 1805 se impuso a los cirujanos la obligación de vacunar gratuitamente «a cuantos se les presenten». En España la vacunación antivariólica fue obligatoria desde 1903 hasta 1979. Sin embargo, dado que los últimos casos autóctonos ocurrieron en 1954, que sólo ha habido un brote a partir de un caso importado en 1961, y que la vacuna tiene una elevada tasa de reacciones adversas, desde comienzos de los años setenta la cobertura de vacunación fue disminuyendo progresiva y rápidamente hasta desaparecer.

### Respuesta inmunitaria

Los anticuerpos neutralizantes suelen aparecer a los 10 días de la primovacuna y están presentes en todos los

vacunados a los 15 días. La respuesta inmunitaria a la vacunación se desarrolla de 4 a 8 días más tarde que la que se produce tras la infección natural. La respuesta de anticuerpos después de la revacunación es más rápida y los títulos son generalmente más elevados.

### Eficacia de la vacuna

La vacuna antivariólica fue utilizada sin haber pasado por ensayos clínicos controlados. El impacto epidemiológico de la vacunación conseguido tras su introducción en el siglo XIX y el haber conseguido la erradicación de la infección representan la mejor prueba de su eficacia.

En la India se realizaron estudios comparando las tasas de ataque secundarias de los contactos en función de su antecedente de vacunación y se estimó una eficacia del 91% al 97%. En estos estudios, el antecedente de vacunación se midió por la presencia de cicatriz, sin poder determinar el tiempo transcurrido desde la misma. Tampoco se ha podido establecer la calidad de las cepas utilizadas. Es probable que estos estudios infravaloren la protección conferida por una vacunación reciente con un cepa de buena calidad. La experiencia adquirida con la erradicación establece que las personas vacunadas correctamente están completamente protegidas durante al menos tres años.

### Duración de la respuesta inmune

La duración de la inmunidad natural no se ha medido nunca de forma satisfactoria. Los anticuerpos neutralizantes, descritos como protectores, disminuyen en un período de 5 a 10 años. En un estudio realizado tras la administración de tres dosis (0 meses, 8 y 18 años), los anticuerpos neutralizantes permanecieron estables durante 30 años.

Dado que la administración de tres dosis de vacuna no fue práctica habitual, se puede asumir que la mayoría de la población es susceptible a la infección.

### Complicaciones de la vacuna

#### Infecciones cutáneas

**Eczema vacunal.** Puede presentarse en personas vacunadas tanto como en sus contactos no vacunados que padecen o han padecido un eczema. Inmediatamente después de la vacunación, o en los 5 días que siguen al contacto, aparece una erupción vacunal en lugares que son o fueron eczematosos. Estos lugares son muy inflamatorios, y la erupción puede extenderse a la piel sana. Generalmente se acompañan de signos generales graves, fiebre elevada y linfadenopatías generalizadas. El tratamiento con inmunoglobulinas parece reducir la mortalidad.

**Vacuna progresiva.** Se presenta en personas inmunodeprimidas. En éstas, la lesión vacunal no cura y aparecen lesiones secundarias en cualquier lugar del cuerpo. El tratamiento con metisazona puede ser parcialmente eficaz, aunque la letalidad sigue siendo elevada.

**Vacuna generalizada.** Es la aparición de erupción secundaria tras un período de viremia. Suele aparecer entre el sexto y el noveno día tras la vacunación, con algunas o

abundantes lesiones. Todas las lesiones tienen la misma evolución que la lesión vacunal normal. La enfermedad puede cursar con fiebre y malestar general. Habitualmente es una complicación autolimitada. En casos graves se puede administrar suero hiperinmune.

**Inoculación accidental.** Es la transmisión a contactos o la autoinoculación en otros lugares del cuerpo, como consecuencia del rascado. Las lesiones más frecuentes aparecen en párpados, vulva y perineo. Las lesiones curan a la vez que la lesión vacunal. Es la complicación más frecuente de la vacunación.

### Encefalopatías y encefalitis

Son las complicaciones más graves.

La encefalopatía se presenta, sobre todo, en niños menores de dos años. El cuadro comienza 6 ó 10 días después de la vacunación, con fiebre y convulsiones seguidas de hemiplejía y afasia. La curación completa es rara y los niños que sobreviven presentan secuelas mentales y paralíticas.

La encefalitis afecta sobre todo a niños de más de dos años. El cuadro comienza de 11 a 15 días después de la vacunación. La muerte ocurre en el 10%–35% de los casos y en el resto puede persistir parálisis residual o retraso mental. Puede haber curación con desaparición de los síntomas en dos semanas. La tasa de secuelas permanentes entre personas que hayan sobrevivido a una encefalitis vacunal se estima en el 25%.

La incidencia de ambas varía mucho en los diferentes estudios y depende de la cepa vacunal utilizada.

Históricamente la tasa de complicaciones era mayor en Europa que en Estados Unidos, que utilizaba la cepa *New York City Board of Health*. A partir de 1960, en Europa se utiliza la cepa *Lister*, que presentaba menos complicaciones que las detectadas con las cepas anteriormente utilizadas.

### Contraindicaciones de la vacunación

—Déficits inmunitarios: riesgo de vacuna progresiva, frecuentemente mortal.

—Pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

—Eczema: riesgo de eczema vacunal en las personas con eczema activo o antecedentes del mismo; es una complicación grave, a veces mortal. En caso de vacunar a una persona con un familiar con eczema, la persona vacunada debe estar aislada de la persona con eczema durante toda la evolución de la lesión vacunal.

—Embarazo: las mujeres embarazadas no deben recibir vacunas con virus vivos atenuados.

—Enfermedades del sistema nervioso central: no es evidente que esta restricción esté justificada; en cualquier caso, se deberá considerar para disminuir el riesgo de encefalitis posvacunal.

### Tratamiento de las complicaciones

La inmunoglobulina obtenida frente al virus vacunal es válida para tratar pacientes con vacuna progresiva, eczema

vacunal, vacuna generalizada severa e infección periocular por inoculación accidental. Se administra intramuscularmente en una dosis de 0,6 ml/kg de peso. Como es una cantidad importante, el producto puede dividirse en varias dosis y darse cada 24-36 horas. Dado que la disponibilidad del producto es muy limitada, siempre que haya existencias deben usarse para los casos más graves.

## VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

El control de la viruela en una población susceptible se basa en el reconocimiento rápido de los síntomas y en el diagnóstico, de forma que se puedan tomar medidas de control para contener el virus y prevenir nuevas transmisiones.

### Definición de caso

#### Caso sospechoso

Cualquier persona previamente sana que presenta:

- Una enfermedad grave y aguda, sin etiología conocida, con un extenso exantema maculopapular o vesicular.
- Muerte sin etiología conocida tras una enfermedad febril con extenso exantema maculopapular o vesicular.

#### Caso confirmado

Cualquier caso que cumpla los criterios de inclusión como caso sospechoso y, además, en una o más muestras clínicas se detecte genoma del virus de la viruela mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), o que epidemiológicamente esté relacionado con otro caso confirmado por laboratorio.

### Diagnóstico de laboratorio

El virus de la viruela es un patógeno clasificado como de riesgo biológico 4, por lo que debe manejarse en instalaciones de alta contención y por personal previamente vacunado. En caso de aparición de un posible caso de viruela, el diagnóstico puede realizarse en laboratorios de nivel de contención 3 *por personal previamente vacunado*.

Tras la aparición de los primeros casos las muestras deberán enviarse al Centro Nacional de Microbiología.

En situación de brote abierto con abundantes casos de viruela, el diagnóstico debe ser clínico y sólo deberían estudiarse aquellos casos que requieran el apoyo del laboratorio para hacer diagnóstico diferencial, como puede producirse en casos de varicela con evolución atípica.

La necesidad de confirmación de los resultados por parte del laboratorio vuelve a ser importante cuando el brote se encuentre en fase de remisión. En ese momento, se deberá analizar cualquier caso sospechoso hasta confirmar la ausencia de circulación del virus.

Para la recogida y transporte de las muestras, y protección del personal, se seguirán las recomendaciones de la ENIVD<sup>1</sup>.

### Protección del personal sanitario y de laboratorio

El cuidado del paciente y el manejo de las muestras en el laboratorio debe ser realizado por personal previamente inmunizado. El equipo de protección personal debe in-

cluir guantes, bata impermeable de manga larga, botines para cubrir el calzado, gafas o pantallas de protección ocular y mascarillas con protección frente a los aerosoles. Tras su uso, todo el equipo deberá colocarse en bolsas de auto-clave y esterilizarse antes de ser definitivamente eliminado.

### Normas a seguir en la toma de muestras

Las muestras de los casos con sospecha clínica de viruela deben trasladarse inmediatamente al Centro Nacional de Microbiología o a laboratorios con nivel de contención 3, previamente designados por las Comunidades Autónomas. Si, en ausencia de sospecha inicial de viruela, se ha detectado un ortopoxvirus mediante microscopia electrónica, la muestra debe enviarse lo antes posible al Centro Nacional de Microbiología, para su confirmación mediante PCR y secuenciación.

### Muestras que deben obtenerse ante la sospecha de un caso

Las muestras útiles para el diagnóstico del laboratorio y que deberían obtenerse en caso de sospecha clínica de una viruela son: sangre total para PCR y ensayos serológicos, líquido vesicular para microscopia electrónica y PCR, y costras y frotis obtenidos de las lesiones evolucionadas.

En caso de fallecimiento de un caso de viruela confirmado no debería realizarse la autopsia del paciente. En caso contrario se pueden obtener biopsias de piel de las zonas afectadas y sangre total obtenida por punción cardíaca.

### Transporte de muestras

Se deben seguir procedimientos muy estrictos, tanto para el transporte de las muestras desde la habitación del paciente hasta el laboratorio, como desde el laboratorio hospitalario al de referencia designado por las Autoridades Sanitarias.

### Diagnóstico virológico

Actualmente, el Centro Nacional de Microbiología puede realizar el diagnóstico de viruela mediante:

—Microscopia electrónica: detecta ortopoxvirus, pero no puede distinguir entre los diferentes miembros del género: Viruela, *Vaccinia*, *Monkeypox*, etc. Permite realizar de una manera rápida el diagnóstico diferencial con varicela o herpes diseminado, al detectar, en estos casos, partículas víricas con morfología de herpesvirus.

—PCR y secuenciación: el método amplifica el genoma de diferentes miembros del género de los ortopoxvirus y consigue la identificación tras la secuenciación y análisis del fragmento implicado. La duración estimada de este ensayo es de 48 horas.

Si se produjera un brote abierto, el Centro Nacional de Microbiología pondrá en marcha la detección mediante la inoculación en cultivos celulares.

### Notificación y control del paciente con sospecha de viruela

La aparición de un caso sospechoso de viruela se deberá notificar urgentemente al Servicio de Vigilancia Epidemio-

lógica de la Comunidad Autónoma, que informará al Centro Nacional de Epidemiología. Se debería constituir de manera inmediata un Comité de Emergencia, que pondrá en marcha las máximas medidas de prevención y control. Asimismo es necesario cumplimentar una encuesta epidemiológica específica que recoja información sobre los distintos síntomas y fecha de inicio de cada uno, pruebas de laboratorio, antecedentes de vacunación, posibles fuentes de infección, viajes, clasificación del caso y lista detallada de contactos.

Si en el momento de su diagnóstico el paciente no estuviera en un recinto hospitalario (un centro de salud o un aeropuerto, por ejemplo), se le debe:

- Aislar en una habitación con acceso restringido.
- Contactar con las Autoridades Sanitarias.
- Trasladarlo urgentemente al hospital designado.

Si el paciente estuviera en un recinto hospitalario, se debe contactar inmediatamente con el Servicio de Medicina Preventiva o equivalente, que dará los primeros pasos para la constitución del Comité de Emergencia y pondrá en marcha las primeras medidas de prevención y control.

Tanto en los hospitales como en los centros de salud y los aeropuertos se deberán seguir las mismas normas de actuación que ante la detección de un caso de sospecha de fiebre hemorrágica vírica.

En el caso de hospitales y aeropuertos, de deberá contar con suficientes equipos de protección personal, que deben incluir mascarilla con entrada de aire a través de filtros de partículas de alta eficacia (HEPA), trajes de protección impermeables, guantes de goma y botines.

En todo lo que se refiere a hospitalización del paciente, su transporte entre centros hospitalarios, características de su habitación, equipamiento de protección personal para el personal sanitario y de laboratorio y el manejo de las muestras clínicas, los residuos clínicos y de los cadáveres infectados, se deben seguir las normas para el manejo y control de las fiebres hemorrágicas víricas y otros patógenos víricos altamente contagiosos, descritas por la ENIVD<sup>1</sup>.

### **Control y seguimiento de personas con riesgo de infección por viruela**

A pesar de que la administración del tratamiento profiláctico sea temprana, las personas expuestas al virus de la viruela tienen riesgo de adquirir la enfermedad.

Se deben considerar personas con riesgo de infección a aquellas que estaban presentes en la zona expuesta y a los contactos de los casos de viruela.

Como *zona expuesta*, se debe entender el lugar y el momento en el que se produjo la liberación del virus. El área que rodea el lugar de la liberación se debe considerar como zona expuesta hasta que haya pasado suficiente tiempo como para eliminar el riesgo de infección. El Comité de Emergencia deberá definir la zona expuesta en tiempo y espacio.

Todas las personas presentes en la zona expuesta deberán ser identificadas. Si la transmisión ocurre en un lugar

abierto, algunas personas pueden continuar en la zona cuando los servicios de emergencia respondan. Este grupo será descontaminado y referido al lugar más próximo de seguridad (área clínica fuera de la zona expuesta y dentro del cordón que se establecerá en el escenario del incidente) para evaluación, vacunación y observación. Las personas que hubieran abandonado la zona expuesta cuando los servicios de emergencias lleguen, deberán ser identificados posteriormente cuando los detalles del incidente se hagan públicos. Será necesario establecer mecanismos para localizar a estas personas y asegurar que son descontaminados, vacunados y mantenidos en observación.

Como *contactos* de viruela se deben incluir:

- Personas que hayan pasado períodos cortos (minutos) cara a cara con un caso y sus contactos familiares.
- Personas que hayan pasado largos períodos (horas) en la misma casa, o en el mismo recinto.

Deberán excluirse los contactos transitorios, como los contactos en una calle o en una tienda.

Cuando la transmisión ocurra en un lugar abierto se recogerá la información individualizada de todas las personas presentes en la zona expuesta. La misma información se recogerá en todos los contactos de casos de viruela.

Todas las personas con riesgo de infección por viruela deben someterse a control diario de temperatura y estado general durante un período de 16 a 18 días.

### **Control y descontaminación de los trabajadores de equipos de emergencia que acuden a la zona expuesta**

Tras una hipotética liberación del virus de la viruela, la zona expuesta presentará un elevado riesgo de infección, por lo que cualquier persona que entre en ella deberá llevar equipo protector que incluya máscaras con entrada de aire filtrado a través de HEPA y trajes impermeables que aporten completa seguridad biológica.

El personal sanitario, salvo para atender a heridos, no debería entrar en la zona expuesta.

Tras la descontaminación, las personas expuestas deben salir de la zona expuesta hacia un lugar seguro para su vacunación y observación médica. Los trabajadores implicados en la descontaminación y las personas que tengan contacto con las ropas u otros objetos de las personas expuestas deben observar las Precauciones Universales Estándar (guantes, batas y lavado de manos) y llevar mascarillas de alta protección (como las utilizadas para el manejo de pacientes con tuberculosis) y protección ocular. Para la atención de los trabajadores que hayan entrado en la zona expuesta, y una vez hayan sido descontaminados, es suficiente la protección mediante el uso de Precauciones Estándar.

Las personas infectadas no transmiten la enfermedad durante el período de incubación.

Los casos clínicos de viruela en la comunidad deben aislarse con urgencia y ser atendidos por el mínimo número de personas posible. Se deben observar las Precauciones Estándar y llevar equipo protector en la medida en que haya suficientes equipos disponibles.

En el hospital, el personal no inmunizado debe llevar equipo protector completo, incluyendo guantes desechables, traje o bata impermeable, botas impermeables, gorro, máscaras con protección antiaerosol y protección ocular. Tras su vacunación, bastan las Precauciones Estándar. Se deben aplicar los mismos principios a los trabajadores de los mortuorios.

Aunque el virus de la viruela se inactiva rápidamente en el ambiente, puede haber riesgo de contaminación a partir de ropas y otros objetos.

Las personas expuestas deberán depositar todas sus ropas en un bolsa que, a su vez, será introducida en otra que será cerrada para su posterior descontaminación o destrucción. Se deberán duchar y lavar su pelo con jabón, vestirse con ropa limpia y esperar hasta su control médico y vacunación.

### Descontaminación ambiental

En un supuesto ataque biológico con liberación del virus de la viruela, el riesgo inicial ocurre durante el período de aerosolización primaria, es decir, mientras que las partículas víricas permanecen en el aire. Su duración y riesgo dependen de las condiciones climatológicas, de las propiedades aerobiológicas del aerosol dispersado y del tiempo y la distancia recorrida desde su liberación hasta su llegada al nivel del suelo. Tras la aerosolización primaria, el virus de la viruela se destruye rápidamente por los rayos violeta, por lo que probablemente no sería necesaria la descontaminación ambiental.

La descontaminación en el ambiente hospitalario puede realizarse con los desinfectantes habituales, tales como el hipoclorito al 0,5% (5.000 ppm), las sales de amonio cuaternario o cualquier otro desinfectante eficaz. Todos los desechos recogidos se someterán a tratamiento en autoclave antes de ser definitivamente desechados.

### Profilaxis postexposición

Las personas inmunizadas en los últimos 2-3 años tienen una probabilidad 10 veces menor de padecer una viruela clínica. Si ésta se padece, será de mucha menor gravedad y con una mortalidad que no alcanzará el 1%.

Tras la exposición, la vacunación es también eficaz reduciendo tanto la tasa de infección como la gravedad del cuadro clínico. Su eficacia depende, en cualquier caso, de la rapidez de su administración, que debe ser lo más temprana posible. Se supone que la vacunación en los primeros 4 días tras la exposición reduce la tasa de infección entre un 25% y un 50% y que, en caso de producirse la enfermedad, aumenta hasta un 60% la aparición de formas leves o abortivas de ésta. La mayor parte de los expertos sugieren la administración de la vacuna en una mayor superficie, o la realización de más inoculaciones, en la profilaxis postexposición que en la vacunación rutinaria.

Se debe considerar la vacunación en 5 categorías de personas:

—*Personas presentes en la zona expuesta.* Se les debe administrar vacunación postexposición. Si aparecieran casos

sospechosos o confirmados que hubieran estado fuera pero próximos a la zona expuesta en tiempo y espacio, los parámetros de definición de la zona expuesta deberían ser revisados con el fin de extender la profilaxis postexposición.

—*Trabajadores de primera línea y sus familiares.* Se debería vacunar a los trabajadores: a) que hayan entrado en la zona expuesta; b) que hayan estado implicados en la descontaminación de las personas expuestas o en el manejo de sus ropas u objetos; c) que atiendan a los pacientes infectados o a sus muestras biológicas, o aquellos que manejen sus ropas y otros objetos contaminados; d) a los trabajadores de laboratorio que manejen muestras biológicas de pacientes infectados, y e) a los trabajadores del mortuario que manejen cadáveres infectados.

—*Familiares de los trabajadores sanitarios.* Se debe vacunar a los familiares más próximos del personal de salud en contacto directo con los pacientes de viruela.

—*Personas con contacto ocasional con ropas u objetos contaminados.* Incluye a aquellas personas que, por ejemplo, han tenido contacto con sujetos que estaban presentes en la zona expuesta. Estos casos deberán ser considerados individualmente.

—*Contactos de los casos.* Los contactos de los casos de viruela deberán evaluarse por el Comité de Emergencia de forma individual.

## ESTIMACIÓN DEL IMPACTO EPIDEMIOLÓGICO DE UNA EXPOSICIÓN AL VIRUS DE LA VIRUELA

La amplitud de una epidemia provocada por el virus de la viruela es difícil de precisar. Dependerá del número de personas contaminadas por la fuente inicial y de la dinámica de la transmisión del virus a partir del caso índice.

El número de personas contaminadas a partir de una fuente única dependerá del modo de diseminación. La contaminación de un número importante de personas sería posible si se lanzara por vía aérea un aerosol que contuviera virus de viruela. Una vez dispersado el virus por aerosol podría sobrevivir permaneciendo infeccioso, según las condiciones de temperatura y humedad, de unas horas a dos días. Por otra parte, la dosis infectiva es muy pequeña y por tanto algunos virus son suficientes para provocar la infección.

El número de casos secundarios producido por un caso índice va a estar en función de factores como la transmisión de la enfermedad, el contexto sociodemográfico local, la proporción de población susceptible y la naturaleza y rapidez de la puesta en marcha de las medidas de control. Aunque la viruela es una enfermedad muy contagiosa, el número de casos secundarios está limitado por el hecho de que las personas infectadas no son infecciosas hasta el inicio de la sintomatología.

En los años setenta, la OMS encontró que en las zonas muy pobladas, para interrumpir la transmisión de la viruela, era necesario alcanzar coberturas de vacunación cada vez más altas, por lo que puso en marcha estrategias complementarias a la vacunación. Para identificar fácil-

mente los focos de transmisión, y teniendo en cuenta que las formas asintomáticas eran muy raras y que los signos clínicos eran muy específicos, se recurrió a la búsqueda activa de casos. Una vez identificado un caso, se aislaba al paciente y se buscaba activamente a sus contactos para vacunarlos y observarlos hasta verificar que no desarrollaban la enfermedad. De esta manera se logró interrumpir de forma rápida las cadenas de transmisión.

### Implicaciones en España

La mayoría de la población española es susceptible a la enfermedad. Las personas de menos de 20 años nunca fueron vacunadas, ya que en 1979 se suprimió la obligatoriedad de la vacuna. Es posible que las personas vacunadas mayores de 20 años tengan un cierto grado de protección frente a la infección. Si así fuera, la enfermedad sería menos grave en estas personas, pero se contribuiría a su diseminación. Las epidemias ocurridas en los países industrializados antes de la erradicación se produjeron en una situación epidemiológica muy diferente a la que puede caracterizar el momento actual. Anteriormente, cuando se midió que el número de casos secundarios producido por un caso primario era igual a 5, una proporción importante, aunque no conocida, de los contactos era inmune, ya fuera por vacunación o por infección natural. Además, en aquella época, la viruela era una enfermedad conocida y sometida a vigilancia.

En el contexto actual, la difusión de un caso o de un brote tendría un comportamiento claramente diferente a la época anterior a la erradicación. En esta situación, el número de casos que podría esperarse, en una ciudad con una elevada densidad de población, mayoritariamente susceptible y en ausencia de medidas de control alrededor de los casos, podría ser de 10 a 20 casos secundarios por cada caso índice. Por lo tanto, en el momento en que se considerara posible la reintroducción de la viruela en España, sería necesaria la inmediata puesta en marcha de un Programa de Vigilancia y Control de la infección. Los ejes básicos en los que se debe basar este Programa son: la rápida identificación de los casos sospechosos, la toma de muestras adecuadas que permita la realización de un diagnóstico rápido y la puesta en marcha de estrategias de respuesta, como aislamiento del caso y vacunación alrededor del mismo.

La sospecha de viruela por los médicos que inicialmente atiendan al caso va a condicionar la rapidez del diagnóstico. Si tenemos en cuenta que desde el año 1955 no ha habido casos en España (excepto los 17 casos del brote de Madrid, ingresados todos ellos en el Hospital del Rey), podemos llegar a la conclusión de que la inmensa mayoría de los profesionales en ejercicio actualmente no han visto esta enfermedad y, si no son alertados, difícilmente podrán clasificar un caso como sospechoso oportunamente.

Durante el último brote ocurrido en España en 1961, originado por una niña que venía de un país endémico, con vigilancia activa de viruela, pasaron 8 días entre el inicio de síntomas y la sospecha de viruela y su ingreso hospitalario.

En resumen, sí se produce una contaminación inicial sobre un número limitado de personas y si el diagnóstico de viruela fuera realizado rápidamente a cada uno de los casos y enseguida se tomaran las medidas de control, la epidemia podría ser controlada y el número total de casos secundarios limitado. Si estas condiciones no se cumplen, la epidemia podría extenderse produciendo varias generaciones de casos.

### ESTRATEGIAS DE VACUNACIÓN EN FUNCIÓN DEL RIESGO DE EPIDEMIA

En función de la probabilidad de una amenaza de epidemia de viruela se consideran las siguientes situaciones.

—Riesgo potencial: existe una amenaza potencial pero no existe información sobre la posesión del virus por grupos terroristas.

—Riesgo posible: existe información que hace plausible el uso de la viruela por grupos terroristas.

—Presencia de al menos un caso confirmado fuera de España.

—Presencia de al menos un caso confirmado en territorio español.

Para cada una de ellas, se plantean varias estrategias de vacunación:

—*Vacunación o revacunación al conjunto de la población.* Los datos disponibles sobre la persistencia de protección a los 20 años de la vacunación no permiten garantizar una protección, incluso en las personas que hubieran sido revacunadas dos veces, por lo que en esta estrategia se considera que toda la población debería ser vacunada.

—*Vacunación de grupos de riesgo.* Esta estrategia de vacunación preventiva consiste en identificar al personal en riesgo de contaminación en caso de que el virus de la viruela vuelva a circular. Incluye al personal de salud que pueda estar en contacto con el caso o el material contaminado: médicos y personal de salud, personal de laboratorio, personal de lavandería, del tanatorio, personal de urgencias, conductores de ambulancias y personal de Salud Pública implicado en el control de enfermedades infecciosas, así como a los trabajadores de primera línea implicados (Protección civil y Policía).

— *Vacunación de los contactos de un caso.*

— *Vacunación local alrededor del caso.*

En la tabla 1 se resumen las distintas recomendaciones de vacunación en las 4 posibles situaciones.

### Riesgos asociados a la vacunación de toda la población de España

Para establecer este riesgo se consideran dos hipótesis:

—Hipótesis 1: en esta hipótesis se contempla la vacunación de toda la población de España, y se asume que el riesgo de desarrollar reacciones adversas es el mismo tanto en individuos vacunados previamente como en los vacunados por primera vez.

—Hipótesis 2: es la más realista, ya que tiene en cuenta la historia de vacunación en España. También se contempla la vacunación de toda la población, pero se considera que el riesgo de desarrollar reacciones adversas es menor en los individuos vacunados previamente. Según esto, se asume que nunca ha sido vacunada el 100% de la población menor de 20 años, el 50% de la comprendida entre 20 y 30 años y el 25% de los mayores de 30 años. Para estos individuos, por tanto, sería una primo-vacunación, mientras que el resto se consideran revacunados.

Basándose en los estudios realizados por Lévy-Bruhl y Guerin<sup>2</sup> y por Fenner<sup>3</sup> sobre las tasas de complicaciones asociadas a la vacuna antivariólica, se estimó el número de reacciones adversas graves que supondría la vacunación de toda la población española por grupos de edad (casos por millón de vacunados) (tablas 2 y 3), y el número de muertes esperadas tras la vacunación en toda la población (tabla 4), en función de la hipótesis que se considere.

Estas estimaciones deben ser consideradas con prudencia, dada la escasa documentación encontrada sobre cobertura de vacunación y revacunación en España y la he-

**Tabla 1. Estrategias de vacunación en función del riesgo de epidemia de viruela**

| Situación de riesgo |                                                                                                        | Estrategias de vacunación                                                                                                 |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Situación 1:</b> | <b>riesgo potencial</b>                                                                                |                                                                                                                           |
| Estrategia 1:       | vacunación a toda la población                                                                         | Vacunación no recomendada                                                                                                 |
| Estrategia 2:       | vacunación al personal de salud y de urgencias                                                         | Vacunación no recomendada                                                                                                 |
| <b>Situación 2:</b> | <b>riesgo posible</b>                                                                                  |                                                                                                                           |
| Estrategia 1:       | vacunación a toda la población                                                                         | Vacunación no recomendada                                                                                                 |
| Estrategia 2-1:     | vacunación al personal de salud y de urgencias                                                         | Vacunación no recomendada                                                                                                 |
| Estrategia 2-2:     | vacunación al personal de los hospitales y laboratorios designados para atender los posibles casos     | Estrategia a considerar                                                                                                   |
| <b>Situación 3:</b> | <b>≥ 1 caso fuera del territorio nacional</b>                                                          |                                                                                                                           |
| Estrategia 1:       | vacunación a toda la población                                                                         | Vacunación no recomendada                                                                                                 |
| Estrategia 2-1:     | vacunación al personal de salud y de urgencias                                                         | Vacunación no recomendada                                                                                                 |
| Estrategia 2-2:     | vacunación al personal de los hospitales y laboratorios designados para atender los posibles casos     | Vacunación recomendada según estrategia establecida                                                                       |
| Estrategia 2-3:     | vacunación a los trabajadores de primera línea                                                         | Vacunación recomendada según estrategia establecida                                                                       |
| <b>Situación 4:</b> | <b>al menos 1 caso confirmado en España</b>                                                            |                                                                                                                           |
| Estrategia 1:       | vacunación a toda la población                                                                         | A considerar, según la disponibilidad de vacuna, el grado de control del brote y el riesgo de extensión a escala nacional |
| Estrategia 2-1:     | vacunación al personal de salud y de urgencias                                                         | A considerar, según la disponibilidad de vacuna, el grado de control del brote y el riesgo de extensión a escala nacional |
| Estrategia 2-2:     | vacunación selectiva al personal de hospitales con casos y de los hospitales y laboratorios designados | Vacunación recomendada según estrategia establecida                                                                       |
| Estrategia 2-3:     | vacunación al personal de primera línea                                                                | Vacunación recomendada según estrategia establecida                                                                       |
| Estrategia 3:       | vacunación de contactos                                                                                | Necesaria                                                                                                                 |
| Estrategia 4:       | vacunación en el área geográfica                                                                       | A considerar, según la disponibilidad de vacuna y de la extensión local de la epidemia                                    |

**Tabla 2. Número total estimado de reacciones adversas por grupo de edad tras la vacunación antivariólica de la población española (hipótesis 1)**

| Población por edad<br>Año 2000 |            | Inoculación accidental | Vacuna generalizada | Eczema vacunal | Vacuna progresiva | Encefalitis vacunal |
|--------------------------------|------------|------------------------|---------------------|----------------|-------------------|---------------------|
| < 1 año                        | 3.700.000  | 188                    | 146                 | 5              | 0                 | 16                  |
| 1-4 años                       | 1.560.323  | 901                    | 364                 | 69             | 1                 | 15                  |
| 5-19 años                      | 6.533.113  | 2.425                  | 913                 | 228            | 12                | 57                  |
| ≥ 20 años                      | 31.002.266 | 18.790                 | 6.576               | 939            | 214               | 109                 |
| Total                          | 39.465.702 | 22.304                 | 7.999               | 1.241          | 227               | 197                 |

**Tabla 3. Número total estimado de reacciones adversas por grupos de edad, tras la vacunación antivariólica de la población española (hipótesis 2)**

| Población por edad<br>Año 2000 |            | Porcentaje de revacunados | Inoculación accidental | Vacuna generalizada | Eczema vacunal | Vacuna progresiva | Encefalitis vacunal |
|--------------------------------|------------|---------------------------|------------------------|---------------------|----------------|-------------------|---------------------|
| < 1 año                        | 3.700.000  | 0                         | 188                    | 146                 | 5              | 0                 | 16                  |
| 1-4 años                       | 1.560.323  | 0                         | 901                    | 364                 | 69             | 1                 | 15                  |
| 5-19 años                      | 6.533.113  | 0                         | 2.425                  | 913                 | 228            | 12                | 57                  |
| 20-29 años                     | 6.446.468  | 50                        | 2.034                  | 713                 | 112            | 44                | 26                  |
| ≥ 30 años                      | 24.555.798 | 75                        | 4.181                  | 1.470               | 269            | 168               | 104                 |
| Total                          | 39.465.702 |                           | 9.729                  | 3.606               | 683            | 225               | 218                 |

**Tabla 4. Número de fallecimientos estimado tras una hipotética vacunación antivariólica de la población general en España**

|             | Inoculación accidental | Vacuna generalizada | Eczema vacunal | Vacuna progresiva | Encefalitis vacunal | Total muertes |
|-------------|------------------------|---------------------|----------------|-------------------|---------------------|---------------|
| Hipótesis 1 | 0                      | 0                   | 74             | 102               | 59                  | 235           |
| Hipótesis 2 | 0                      | 0                   | 41             | 100               | 65                  | 206           |

terogeneidad de los datos disponibles sobre complicaciones posvacunales más frecuentes. Según los propios autores, los datos menos fiables son los de las encefalitis posvacunales en adultos revacunados, dado el pequeño número de casos recogidos. También debe recordarse que el número y la gravedad de las reacciones adversas dependerán en gran medida del tipo de cepa vacunal utilizada. Estos datos corresponden a las cepas menos reactógenas (*New York City Board of Health y Lister*).

La letalidad obtenida en las estimaciones tras la primovacuna es de 5,9 por millón de vacunados, que coincide con la estimada en Francia (5,8 muertes por millón de vacunados) en el periodo de 1968-1977 a partir de 4 millones de primovacunas.

Durante la vacunación realizada para controlar el último brote ocurrido en España en 1961 se vacunó a más de un millón y medio de madrileños y se detectaron tres fallecimientos (dos en enfermos del Hospital del Rey diagnosticados de reacción vacunal y una niña de 7 meses por encefalitis posvacunal).

Finalmente, aunque no haya evidencias, no se puede excluir la aparición de productos neurotóxicos de degradación de las vacunas congeladas desde la erradicación.

### Estimación de las necesidades de vacuna

En una revisión realizada por Meltzer et al<sup>4</sup> se analiza el número de dosis usadas para controlar varios brotes de viruela en distintos países entre los años 1961 y 1973. El número de dosis usadas por cada caso confirmado varía entre 9 (Brasil, 1969) y 102.857 (Yugoslavia, 1972); la me-

diana del conjunto de datos es de 2.155 y el percentil 95 de 7.001 dosis por caso confirmado.

En el brote ocurrido en Madrid en 1961 se administraron más de 1.500.000 dosis y fueron confirmados 17 casos, es decir, se usaron casi 100.000 dosis por caso confirmado.

Para calcular las necesidades de vacuna, el estudio de Meltzer recomienda un rango dependiente del número de casos esperados ( $N_c$ ) y comprendido entre la mediana y el percentil 95 por cada caso esperado.

$$N_c \cdot 2.155 \leq \text{Dosis de vacuna necesaria} \leq N_c \cdot 7.001$$

El número de casos esperados en España dependerá, en cada momento, de la situación de riesgo de epidemia. Se deberá constituir un Grupo de Trabajo que estime el número de dosis necesario y defina un Plan de Acción para cada una de las situaciones de riesgo potencial.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Management and Control of Viral Haemorrhagic Fevers and other highly contagious viral pathogens (2<sup>nd</sup> versión, May 2001). European Network for Diagnostics of «Imported» Viral Diseases (ENIVD). Disponible en: [www.enivd.org](http://www.enivd.org).
2. Lévy-Bruhl D, Guérin N. Utilisation du virus de la variole comme arme biologique. Estimation de l'impact épidémiologique et place de la vaccination. Institut de Veille Sanitaire. France (versión 25/10/2001). Disponible en: [www.invs.sante.fr/publications/variole\\_2001/valiole\\_2001.html](http://www.invs.sante.fr/publications/variole_2001/valiole_2001.html).
3. Fenner P, Henderson DA, Arita I, Jezek Z, Ladnyi ID. Smallpox and its eradication. OMS, 1988. Disponible en: [www.who.int/emc/diseases/smallpox/Smallpoxeradication.html](http://www.who.int/emc/diseases/smallpox/Smallpoxeradication.html).
4. Meltzer MI, Damon I, LeDuc JW, Millar JD. Modeling Potential Responses to Smallpox as a Bioterrorist Weapon. *Emerg Infect Dis* 2001; 7:959-69. Disponible en: [www.cdc.gov/ncidod/eid/vol7/no6/meltzer.html](http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol7/no6/meltzer.html).