

REVISIÓN

Gac Med Bilbao. 2021;118(1):49-53



Vigente actualidad de los virus emergentes: fiebre hemorrágica de Crimea-Congo

San Miguel-Hernández Ángel^a, Eiros-Bouza José-María^{b, c}, Sánchez-Herrero Alejandro^d, De-Jesús-Franco Fernando^e

(a) Sanidad de Castilla y León. Hospital Universitario Río Hortega. Servicio de Análisis. Valladolid, España

(b) Sanidad de Castilla y León. Hospital Universitario Río Hortega. Servicio de Microbiología. Valladolid, España

(c) Universidad de Valladolid. Facultad de Medicina. Valladolid, España

(d) Servicio Madrileño de Salud. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Servicio de Dermatología. Madrid, España

(e) Universidad Alfonso X el Sabio. Facultad de Ciencias de la Salud. Madrid, España

Recibido el: 15 de noviembre de 2020; aceptado el 10 de febrero de 2021

Resumen:

La fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (FHCC) es una enfermedad febril leve que puede progresar a un cuadro hemorrágico grave y a menudo mortal. Se la considera una enfermedad emergente en países de Europa oriental y una de las enfermedades transmitidas por garrapatas con mayor extensión a nivel mundial.

Está producida por un virus del género *Nairovirus* (fam. *Bunyaviridae*) transmitido por la picadura de una garrapata infectada, principalmente las del género *Hyalomma*, o por contacto con la sangre y los tejidos de ganado infectado.

En España la presencia de este virus ya fue detectada en 2010. Este patógeno fue aislado en garrapatas de ciervos en las fincas de caza en Extremadura, cerca del río Tajo. Y en 2011, el Centro de Control de Alertas del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad elaboró, junto con un grupo de expertos, un primer informe acerca de la situación de este virus en nuestro país.

© 2021 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

PALABRAS CLAVE

Virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo.
FHCC.
Garrapatas.

Ateratako birusen indarreko gaurkotasuna: Krimea-kongoa sukar hemorragikoa

Laburpena:

Krimea-Kongoa (FHCC-a) sukar hemorragikoa koadro hemorragiko larrirako aurrera dezakeen gaixotasun sukartsu arina da eta sarritan hilgarria. Europako herrietako ateratako ekialdeko unaenfermedad-a eta *Nairovirus* generoko motako salgaiko birus birus batek produzitutako akainek mundial. Mailara hedadura luzapen handiagoarekin trans-

GILTZA-HITZAK

Krimea-Kongoa.
FHCC-a Sukar hemorragikoko birusa.
Akainetako.

mititutako gaixotasunen bat kontuan hartzen du (fam-a. *Bunyaviridae*) infektatutako akain baten ziztadak transmitituta, batez ere *Hyalomma* generoko|motako|salgaiko, edo odolarekiko kontaktuagatik eta infectado. En abere ehunengatikak Espainia jada birus honen presentzia antzeman zuen 2010ean. Patogeno hau bakartu zen Extremadurako ehiza lursailetan orein akainengan, Tajo ibaitik hurbil. Eta 2011tan, Osasun Ministerioaren Alertetako Kontrol-Zentroan, Gizarte-Zerbitzuetan eta Berdintasunean lehen txosten bat landu zuen, aditu-talde batekin batera, gure herriko birus honen egoerari|lekuari buruz.

© 2021 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

KEYWORDS

Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. ticks.

Current event of emerging viruses: Crimean-Congo hemorrhagic fever virus

Summary:

Crimean-Congo hemorrhagic fever (FHC) is a mild febrile disease that can progress to severe and often fatal bleeding. It is considered an emerging disease in Eastern European countries and one of the most widespread tick-borne diseases worldwide.

It is caused by a virus of the gen *Nairovirus* (fam. *Bunyaviridae*) transmitted by the bite of an infected tick, mainly those of the gen. *Hyalomma*, or by contact with the blood and tissues of infected cattle.

In Spain the presence of this virus was already detected in 2010. This pathogen was isolated in deer ticks on the hunting farms in Extremadura, near the Tajo River. And in 2011, the Alert Control Center of the Ministry of Health, Social Services and Equality elaborated, together with a group of experts, a first report about the situation of this virus in our country.

© 2021 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Introducción

Los acontecimientos relativos a la aparición de un caso de virus de la fiebre hemorrágica Crimea-Congo (FHC) en España que resultó fatal y la infección de una profesional sanitaria que le prestó cuidados han saltado a la actualidad informativa.

La emergencia de un virus habitual de otras latitudes causando infecciones en seres humanos es una realidad esperable. El término de enfermedades virales emergentes engloba tanto las de nueva aparición en la población como en aquellas previamente conocidas que en un momento determinado presentan un aumento exponencial en su incidencia en forma de epidemias o brotes o modifican su distribución geográfica.

Los mecanismos que facilitan la expansión de estos virus se pueden clasificar en tres grupos. Primeramente, mediante la aparición de un virus desconocido gracias a la evolución de una nueva variante. En segundo término puede acontecer un salto interespecie, introduciéndose un nuevo huésped en el ciclo vital del virus. En último lugar, se puede producir la expansión geográfica de un virus tradicionalmente limitado a un nicho ecológico, en el que originariamente surgió.

Esos agentes comparten una serie de características que establecen el modelo de virus emergente como es el poseer el genoma ARN, ser zoonóticos, vehiculados por vectores y transmisibles al ser humano. De manera concomitante el virus puede adquirir capacidad para reconocer receptores conservados en varias especies al tiempo que implicarse en ecosistemas que favorezcan la expansión del virus¹.

Un aspecto molecular relevante es que los propios virus pueden llegar a adaptarse al medio, más aún cuando su genoma es ARN, en cuya replicación las ARN polimerasas asumen una alta tasa de errores que pueden facilitar cambios que conlleven la unión a receptores o que condicionen una respuesta inmune diferente a la generada frente a las cepas predecesoras².

Existen diversos factores que contribuyen a facilitar la emergencia de infecciones víricas que conceptualmente son inherentes a la población, provocados por conflictos bélicos que desplazan a millones de personas. La OMS considera que en año 2025 el 65% de la población mundial vivirá en las ciudades. El cambio climático global afecta fuertemente, ya que en ocasiones provoca la migración de especies animales, potenciales vectores, en busca de un ambiente favorable en el que también influye la disponibilidad de agua.

Con el calentamiento global se favorece el asentamiento en zonas donde anteriormente no habitaba el vector. Un factor clave que favorece la expansión es la pobreza. Las desigualdades sociales favorecen el hacinamiento y unas condiciones sanitarias deficientes en los grupos poblacionales más desfavorecidos, lo que aumenta probablemente la probabilidad de transmisión entre humanos y entre especies³.

A lo largo de la historia, los viajes han conllevado en muchas ocasiones la expansión de enfermedades infecciosas como la viruela o aquellas asociadas a roedores.

Aunque actualmente existen grandes avances en comunicaciones y alertas sanitarias, también existe un mayor flujo de viajeros por todo el mundo, lo que puede

hacer que un vector o un individuo infectado puedan desplazarse muy lejos, introduciendo el virus en un nuevo hábitat⁴.

Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo

La fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (FHCC) es una antropozoonosis causada por un virus del género *Nairovirus*, perteneciente a la familia *Bunyavididae*. Se trata de una enfermedad vírica, emergente en Europa Occidental, que es transmitida mediante la picadura de una garrapata, principalmente *Hyalomma spp*⁵. En la figura 1, aparece recogida la fotografía del virus FHCC.

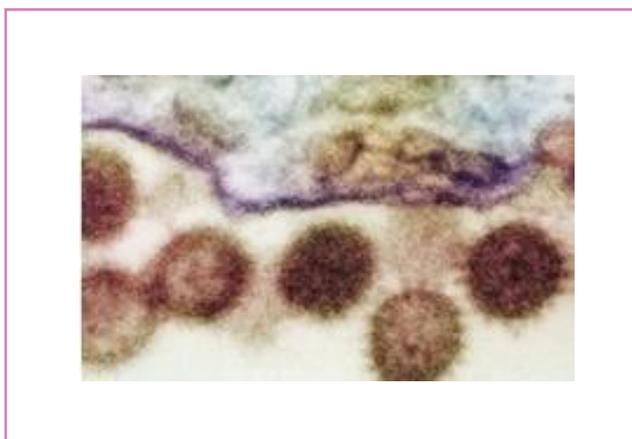


Figura 1. Fotografía del virus FHCC.

El virus de la FHCC se transmite a las personas ya sea por la picadura de garrapatas o por contacto con la sangre o tejidos de animales. Puede haber transmisión entre seres humanos en casos de contacto con sangre, secreciones, órganos u otros líquidos corporales de personas infectadas. En la figura 2 aparece recogida la garrapata trasmisora de la FHCC.



Figura 2. Garrapata trasmisora de la FHCC.

La transmisión de persona a persona puede producirse por el contacto con fluidos o excreciones de pacientes sintomáticos o por fómites.

La evolución de esta infección en el ser humano es característica y presenta cuatro fases diferentes: incubación, prehemorrágica, hemorrágica y periodo de convalecencia. Pero estudios serológicos realizados en países endémicos indican que la infección en el ser humano puede cursar de forma asintomática, si bien es difícil establecer en qué porcentaje. La FHCC es endémica en África, los Balcanes, Oriente Medio y Asia, en los países situados por debajo de los 50º de latitud Norte, que es el límite geográfico de la garrapata *Hyalomma spp.*, que constituye su vector principal.

Diferentes estudios concluyen que las aves migratorias, procedentes principalmente de África, pueden ser las portadoras de estas garrapatas a nuestro país. Esto, junto con los condicionantes del cambio climático en las distribución de los vectores de *Hyalomma marginatum* en Europa y especialmente en la península ibérica, hacen necesario la realización de encuestas activas que deben llevarse a cabo de forma rutinaria en las áreas adecuadas para el establecimiento exitoso de estas garrapatas. En España, desde 2010 se ha detectado circulación del virus de la FHCC en garrapatas capturadas en la provincia de Cáceres. En septiembre de 2016 se diagnosticó el primer caso humano, asociado al contacto con una garrapata en la provincia de Ávila y un segundo caso en un profesional sanitario que le atendió en la Comunidad de Madrid.

En estudios posteriores se ha confirmado la presencia de virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo en garrapatas capturadas sobre animales silvestres en municipios de siete comarcas estudiadas de las Comunidades Autónomas de Extremadura, Castilla-La Mancha, Castilla y León y Madrid^{5,7}. En la figura 3, aparece recogida la distribución de los casos por FHCC en el mundo.

Se recomienda reforzar la prevención de picaduras por garrapatas en las zonas de riesgo, difundir información sobre las medidas para evitar la transmisión de la enfermedad, y realizar vigilancia activa de la enfermedad en humanos con el fin de detectar de forma precoz posibles casos y limitar su propagación.

El virus se transmite a las personas ya sea por la picadura de garrapatas o por contacto con la sangre o tejidos de animales infectados durante la matanza, ya que está presente en ganado bovino salvaje y doméstico como ciervos, ovejas, cabras y liebres. Puede haber transmisión entre seres humanos en casos de contacto estrecho con sangre, secreciones, órganos u otros líquidos corporales de personas infectadas.

La duración del periodo de incubación depende del modo de contagio del virus. Después de la picadura de garrapata, la fase de incubación es generalmente de uno a tres días, con un máximo de nueve días. El periodo de incubación tras el contacto con sangre o tejidos infectados es normalmente de cinco o seis días, con un máximo documentado de 13 días.

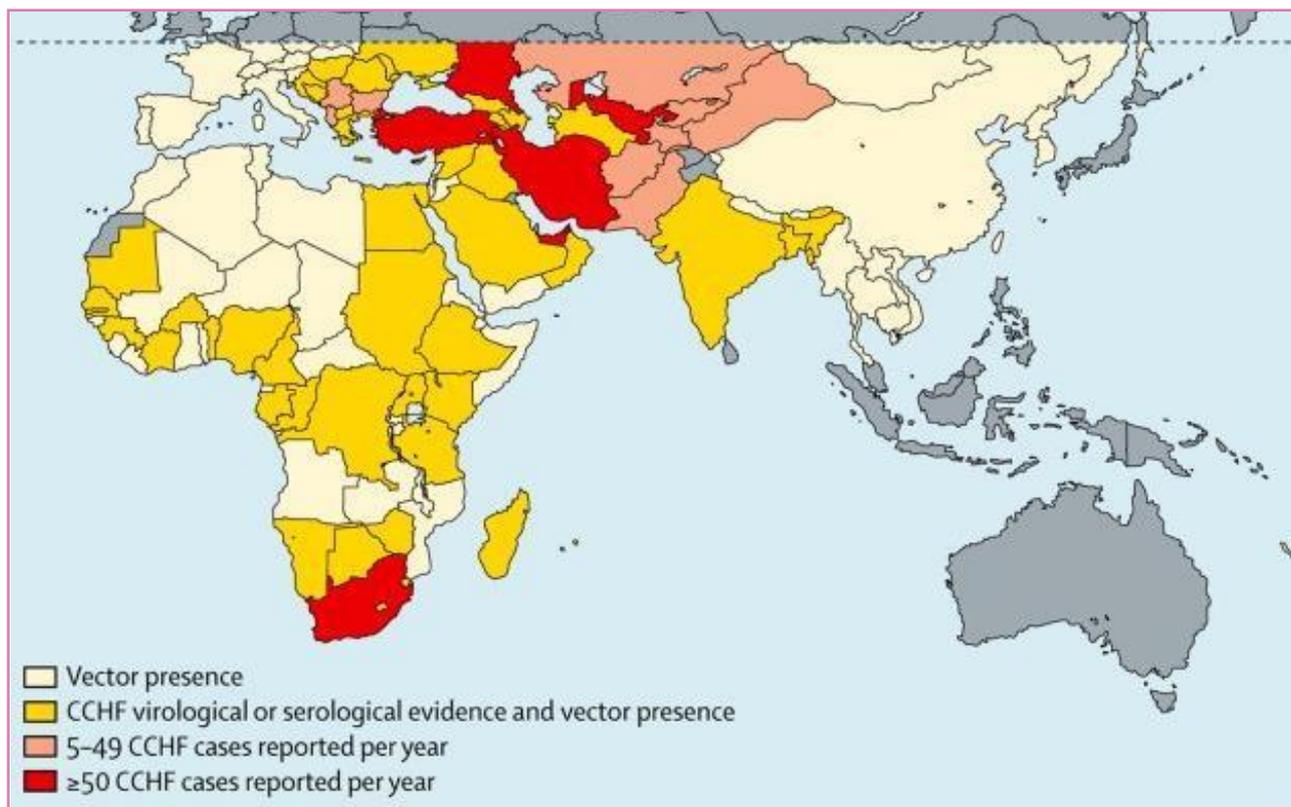


Figura 3. Prevalencia de casos detectados de FHCC en el mundo.

Los síntomas comienzan de forma súbita, en forma de fiebre, mialgia (dolor muscular), mareo, dolor y rigidez de cuello, lumbago, cefalea, irritación de los ojos y fotofobia (hipersensibilidad a la luz). Puede haber náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y dolor de garganta al principio, seguidos de bruscos cambios de humor y confusión. Al cabo de dos a cuatro días, la agitación puede dar paso a somnolencia, depresión y debilidad, y puede aparecer dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, con hepatomegalia detectable.

Otros signos clínicos posibles son taquicardia, adenopatías y erupción petequeal en mucosas internas, por ejemplo en la boca y la garganta, y en la piel. Las petequias pueden dar paso a erupciones más grandes llamadas equimosis, así como a otros fenómenos hemorrágicos.

También se encuentran signos de hepatitis, y los pacientes más graves pueden sufrir un rápido deterioro renal, o insuficiencia hepática o pulmonar a partir del quinto día. La tasa de mortalidad asociada es de aproximadamente un 30%, y la muerte sobreviene durante la segunda semana. Entre los pacientes que se recuperan, la mejoría comienza generalmente al noveno o décimo día tras la aparición de la enfermedad.

Diagnóstico^{5,6}

La infección por el virus puede diagnosticarse mediante diferentes pruebas de laboratorio:

- La prueba de inmunoabsorción enzimática (ELISA).
- La detección de antígeno.
- La seroneutralización.
- La reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR).
- Y el aislamiento del virus en cultivos celulares.

En los pacientes en que la infección será mortal, y en general durante los primeros días de la enfermedad, por lo habitual no se produce una respuesta de anticuerpos medible, de modo que en esos casos el diagnóstico se realiza mediante la detección del virus o de su ARN en muestras de sangre o tejidos.

Los análisis de las muestras de los pacientes entrañan un riesgo biológico extremo y solo deben llevarse a cabo en condiciones de máxima contención biológica. No obstante, si las muestras son inactivadas previamente, se puede manipular en un entorno de bioseguridad básico. El tratamiento general de sostén contra los síntomas es la principal opción; además también se utiliza la ribavirina.

En cuanto a la prevención y control, estas se centran en el control en animales y garrapatas y reducir el riesgo de infección humana.

Respecto a la primera, es difícil prevenir o controlar la infección en los animales y las garrapatas, debido a que tanto el ciclo garrapata-animal-garrapata como la infección de los animales domésticos suelen pasar desapercibidos. Y las garrapatas que pueden actuar

como vector son numerosas y están muy extendidas, de modo que combatir las con acaricidas (productos químicos que las matan) solo es una opción viable en las instalaciones ganaderas. No se dispone de vacunas para los animales.

En cuanto a la segunda, aunque se ha desarrollado una vacuna inactivada derivada de cerebro de ratón, utilizada a pequeña escala en Europa oriental, actualmente no hay ninguna vacuna segura y eficaz ampliamente disponible para uso humano. A falta de vacuna, la única manera de reducir la infección humana es la sensibilización sobre los factores de riesgo y la educación de la población acerca de las medidas que pueden adoptarse para reducir la exposición al virus.

Entre las medidas para reducir el riesgo de transmisión de garrapatas a humanos^{5,6}, se pueden citar:

- Hay que usar ropa protectora como manga larga, pantalones largos.
- Hay que usar ropa de color claro para poder detectar fácilmente las garrapatas adheridas a ella.
- Hay que usar acaricidas autorizados como son los productos químicos que matan las garrapatas en la ropa.
- Hay que examinar regularmente la ropa y la piel en busca de garrapatas y, en caso de encontrar alguna, eliminarla.
- Aplicar repelentes autorizados en la piel y la ropa.
- Hay que procurar eliminar o controlar las infestaciones por garrapatas en los animales y en los establos y graneros.
- Y hay que evitar las zonas en que abundan las garrapatas, especialmente en determinadas estaciones.

Son varios los grupos de investigación en zoonosis que, de manera interdisciplinaria, han dirigido su atención al virus Crimea-Congo en nuestro país. Entre ellos, el grupo de Otelo (Centro de Investigación Biomédica de La Rioja), en un estudio en el que se investiga la presencia de este virus en garrapatas recogidas tanto en pacientes de nuestro país como de aves en Marruecos y España, sin documentar infección de las mismas⁸. Desde hace años se conoce en foros especializados que este y otros agentes son objeto de estudio y conocimiento.

Nuestro país, por tanto, exhibe capacidad para realizar un diagnóstico virológico específico y desde el Centro Nacional de Microbiología, los profesionales⁹

con su trabajo en cuanto en la vertiente investigadora, epidemiológica y diagnóstica ejercen su actividad¹⁰.

Bibliografía

1. Sanchez-Seco Fariñas MP, Muñoz García de Paredes P, Eiros Bouza JM. Viriasis emergentes. Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Ausina Ruiz V, Moreno Gillén, dirs. Editorial Médica panamericana. Madrid, 2006: 1007-13.
2. Rasmussen AL, Katxen MG. Genomic signatures of emerging viruses. A new era of systems epidemiology. *Cell Host Microbe* 2016; 19:611-8.
3. De Wit, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2016; 19:523-34.
4. Biek R, Leal LA. The landscape genetics of infectious disease emergence and spread. *Mol Ecol* 2010; 19:3515-31
5. Prevención de las Enfermedades transmitidas por garrapatas Castilla y León: <http://www.saludcastillayleon.es/ciudadanos/en/sanidadambiental/enfermedades-transmitidas-garrapatas>.
6. Enfermedad Hemorrágica por virus Crimea Congo en el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/enfermedadesEmergentes/Crimea_Congo/home.htm.
7. Zimmermann R, Hattendorf J, Blum J, Nüesch R, Hatz C. Risk perception of travelers to tropical and subtropical countries visiting a swiss travel health center. *J Travel Med* 2013; 20:3-10.
8. Palomar AM, Portillo A, Mazuelas D, Roncero L, Arriaga J, Crespo A, et al. Molecular analysis of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus and Rickettsia in Hyalomma marginatum ticks removed from patients (Spain) and birds (Spain and Morocco), 2009-2015. *Ticks Tick Borne Dis* 2016; 7: 983-7.
9. Eiros Bouza JM, Sanchez-Seco Fariñas MP. Enfermedades víricas emergentes. Punto de vista actual. *Eidon. Revista de la Fundación de Ciencias para la Salud* 2004; 16: 55-60.
10. Eiros Bouza JM. Función de los laboratorios centrales de referencia en el diagnóstico Serológico de las enfermedades infecciosas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; Monogr 4: 78-81.