

Fiebre Hemorrágica de Crimea-Congo

JOAQUÍN GOYACHE GOÑI, NEREA GARCÍA BENZAQUÉN, SERGIO GONZÁLEZ DOMÍNGUEZ, TERESA GARCÍA-SECO ROMERO, MARTA PÉREZ SANCHO, ALEJANDRO NAVARRO GÓMEZ, IRENE MARTÍNEZ ALARES y LUCAS DOMÍNGUEZ RODRÍGUEZ

Servicio de Zoonosis Emergentes, de Baja Prevalencia y Agresivos Biológicos.
Centro de Vigilancia Sanitaria Veterinaria (VISAVET). Universidad Complutense Madrid.

ANTECEDENTES

La Fiebre Hemorrágica de Crimea-Congo (FHCC) fue descrita por primera vez como entidad clínica en un brote de enfermedad hemorrágica que tuvo lugar entre los años 1944 y 1945 en la Península de Crimea (aunque existen referencias que lo relacionan con episodios del siglo XII), donde alrededor de 200 soldados soviéticos se infectaron mientras asistían a campesinos durante la II Guerra Mundial. Parece que la causa pudo ser la proliferación de liebres en las granjas abandonadas durante la ocupación alemana, coincidiendo con una gran disminución en el número de cabezas de ganado. La explosión de casos entre los soldados y trabajadores de granjas colectivas al reocupar la zona, pueden reflejar la necesidad urgente de los adultos del principal vector del Virus de la Fiebre Hemorrágica del Crimea-Congo (vFHCC), las garrapatas del género *Hyalomma*, para encontrar un animal de tamaño grande para alimentarse (ver más adelante). Situaciones similares pueden explicar la actual presencia de "puntos calientes" del vFHCC en otras regiones.

Más tarde se comprobó que

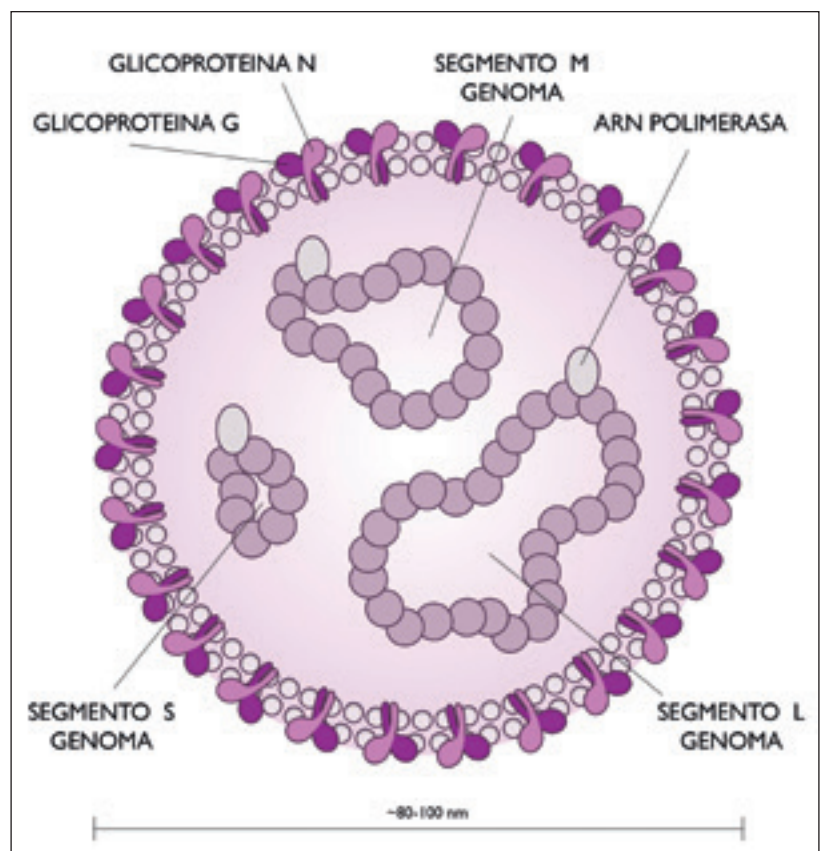


Figura 1. Virus de la Fiebre Hemorrágica del Crimea-Congo (vFHCC). Fuente: VISAVET

este proceso estaba causado por un virus, que, posteriormente, se demostró era antigénicamente idéntico a un virus aislado de la sangre de un paciente febril en el Congo Belga (actual República Democrática del Congo) en 1956. Este vínculo otorgó el nombre actual al virus, que pudo finalmente ser cultivado en 1968, tras más de dos décadas de intentos fallidos.

AGENTE CAUSAL

La FHCC está ocasionada por el vFHCC perteneciente al género *Nairovirus*, de la Familia *Bunyaviridae*. Esta Familia incluye otros cuatro géneros (*Hantavirus*, *Orthobunyavirus*, *Phlebovirus*, *Tospovirus*), que contienen algunas especies muy relevantes en Sanidad Animal y Salud Pública y Medioambiental (agentes

etiológicos de la Fiebre del Valle del Rift o del Síndrome Pulmonar por Hantavirus, por ejemplo).

El género *Nairovirus* incluye más de 30 virus, divididos en 7 especies o serogrupos, siendo el virus tipo el *Dugbe nairovirus*. Los nairovirus son agentes transmitidos, principalmente, por garrapatas, y que se distinguen de otros bunyavirus por el tamaño de uno de los segmentos de su genoma, el segmento L (ver más abajo).

El virión del vFHCC es esférico, con un diámetro aproximado de 80-100 nm (Figura 1). Posee una envoltura (membrana) de la que sobresalen espículas (peplómeros) formadas por las glicoproteínas G_N y G_C , que inducen la producción de anticuerpos neutralizantes durante la infección. Estas espículas son las responsables de la unión a los receptores celulares.

El genoma del virus está compuesto por tres fragmentos de ARN monocatenario de sentido negativo: S (pequeño: *Small*), M (mediano: *Medium*) y L (grande: *Large*). Básicamente, el segmento S codifica la nucleoproteína (NP), el segmento M codifica una única poliproteína que tras ser escindida y procesada (comenzando en el retículo endoplasmático y terminando en el aparato de Golgi), da lugar a dos glicoproteínas de membrana de tipo I (las anteriormente mencionadas G_N y G_C). Por otro lado, el segmento L codifica una poliproteína de gran tamaño (de, aproximadamente, 4000 aa.), que da origen por autoproteólisis a, entre otros productos, la polimerasa viral (ARN polimerasa ARN-dependiente, Ap-Ad), que permite iniciar la transcripción y la replicación del genoma durante la infección.

El ciclo de replicación tiene lu-

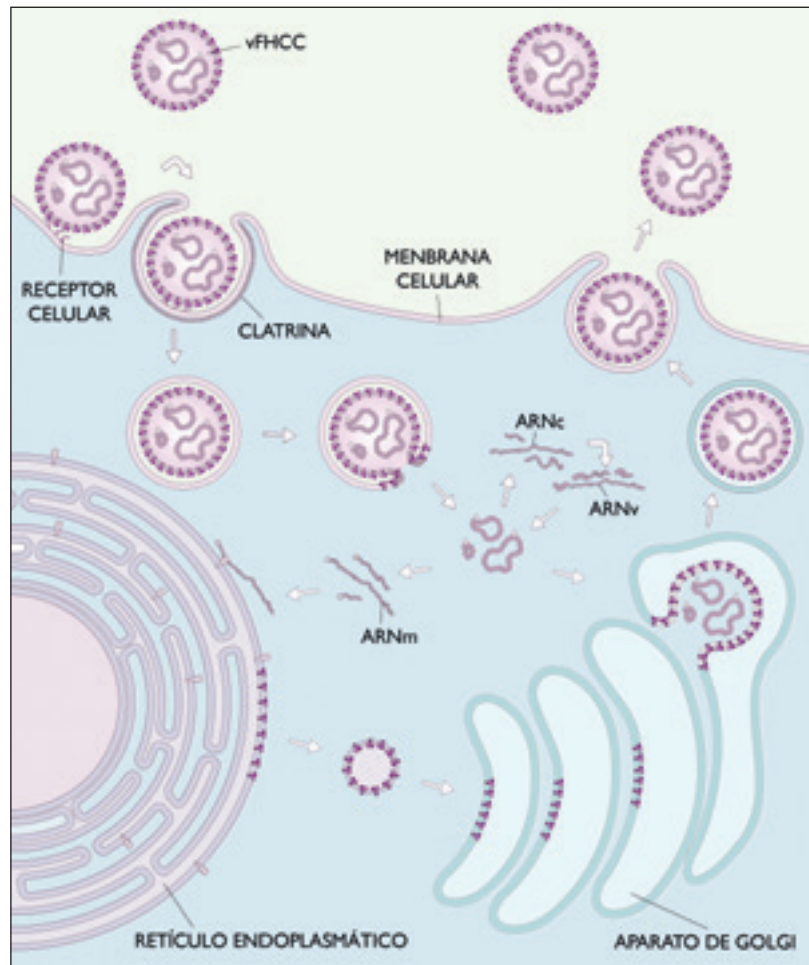


Figura 2. Ciclo de replicación del vFHCC. Fuente: VISAVET

gar en el citoplasma (Figura 2) y comienza con la unión al receptor celular para el vFHCC, que no ha sido aún definido, aunque existen candidatos en estudio. El virus penetra en la célula mediante endocitosis mediada por clatrina. Se produce posteriormente una bajada del pH en el endosoma que ocasiona un cambio conformacional de las glicoproteínas virales, lo que permite la fusión de la envoltura del virión y la membrana del endosoma, permitiendo que la nucleocápside se libere en el citosol. Una vez en el citoplasma, se produce la disociación de la nucleocápside liberada, la Ap-Ad interacciona con los segmentos genómicos para sintetizar cadenas de ARN de polaridad positiva que actúan como ARN mensa-

jero (ARNm) y ARN complementario (ARNc), también de polaridad positiva. El ARNm es traducido en proteínas virales, mientras que el ARNc se utiliza como plantilla para sintetizar cadenas de ARN de polaridad negativa genómico (el genoma de los nuevos viriones o ARNv). En el Retículo Endoplásmico Rugoso se produce la proteólisis de la proteína precursora que originará los precursores de G_N y G_C , que serán trasladados al aparato de Golgi donde sufrirán un procesamiento ulterior. El ARNv, la Ap-Ad y las proteínas de la cápside se combinarán para formar nuevas nucleocápsides. Los viriones maduran mediante gemación a través del Aparato de Golgi.

El vFHCC presenta el mayor grado de diversidad en su secuencia

genómica entre todos los arbovirus conocidos, con una divergencia entre las cepas aisladas del 20, 22 y 31 % en los segmentos S, L y M, respectivamente. Esta gran diversidad puede ser atribuida a la acumulación progresiva de errores de la Ap-Ad, lo que marcaría la “deriva antigénica” (variaciones pequeñas que se acumulan con el tiempo), hecho que ha facilitado su adaptación a muchas especies diferentes de garrapatas y de hospedadores vertebrados. La mayor diversidad reconocida en el segmento M, puede ser explicada por la trascendencia de las glicoproteínas G_N y G_C en el ciclo del virus (son las responsables del reconocimiento de los receptores celulares), por lo que la variabilidad detectada en ellas permite la infección de las células de numerosos tipos de hospedadores.

Los análisis filogenéticos han demostrado la existencia de, al menos, 6 clados o líneas, que parecen ser el reflejo de que el vFHCC no se distribuye en una única y homogénea área geográfica, si no que circula por muchas zonas separadas en gran medida por barreras topográficas, con diferencias en clima, vegetación y otros aspectos que han conducido la evolución de diversas especies de garrapatas y vertebrados, con la subsiguiente adaptación del virus a estas regiones y a sus hospedadores. Estas variaciones en clados, posiblemente, también puedan mostrar diferencias en su

grado de patogenicidad para el hombre.

No obstante, aunque algunas de estas áreas endémicas están topográficamente separadas, se han debido producir mecanismos que hayan permitido la transferencia a larga distancia de garrapatas infectadas con el vFHCC, ya que varios clados contienen miembros de regiones muy distantes. Esta transferencia puede haberse producido por, al menos, dos mecanismos diferentes, uno que llevaría sucediendo desde hace milenios, es decir, el transporte de garrapatas infectadas por aves migratorias, y otro más reciente, como es el transporte internacional de ganado infectado o portador de garrapatas infectadas.

Este movimiento a grandes distancias del virus permitiría que animales o garrapatas de zonas distantes pudieran infectarse simultáneamente con cepas locales del vFHCC y con cepas exóticas, ambas con historias evolutivas diferentes. Debido a que el virus posee un genoma segmentado, la co-infección podría, teóricamente, generar virus con nuevas combinaciones de los segmentos S, M y L (reordenamiento genético o “salto antigénico”). Como la replicación en mamíferos es relativamente corta, mientras que las garrapatas pueden permanecer infectadas en sus muchos periodos de vida, acumulando múltiples infecciones por diferentes cepas del vFHCC durante las conse-

cutivas tandas de alimentación, la co-infección de células por dos virus es más probable que ocurra en garrapatas que en mamíferos. Aunque este tipo de co-infecciones y los posibles reordenamientos genéticos, han ocurrido probablemente a lo largo de la historia de este virus, el desarrollo de los diferentes clados ha aumentado la importancia de estos reordenamientos genéticos como mecanismo de evolución, ya que los virus progenie pueden, potencialmente, mostrar nuevos fenotipos, incluyendo una alteración en la capacidad de transmisión entre garrapatas y vertebrados, y un aumento o disminución de la patogenicidad en humanos.

Otro mecanismo genético que ha sido descrito en el vFHCC es el de la recombinación, aunque los datos sugieren que los intercambios genéticos por este medio son acontecimientos raros que no se han producido en la historia reciente del virus.

EPIDEMIOLOGÍA

La FHCC es una enfermedad zoonótica, es decir, causada por un agente que es capaz de infectar tanto a animales como a personas. Este virus se encuentra presente de forma endémica en muchos países de África, Asia, Oriente Medio y el sureste de Europa. Datos serológicos limitados, sugieren la presencia del vFHCC en ciertas zonas de Hungría, Francia y Portugal. Por los datos existentes en la actualidad, la distribución del virus es coincidente con la de su principal vector, garrapatas del género *Hyalomma* (Familia *Ixodidae*, las denominadas garrapatas duras debido a que poseen escutelo o coraza dorsal), aunque el vFHCC se ha encontrado en,



El vFHCC presenta el mayor grado de diversidad en su secuencia genómica entre todos los arbovirus conocidos



al menos, 30 especies de garrapatas de diversos géneros. Pese a que existen otras vías de transmisión, la picadura por garrapatas infectadas por el vFHCC es la ruta principal. Se estima que la dispersión de las mismas es la que traslada el virus hacia zonas nuevas en las que previamente no se había descrito el proceso.

El vector

El virus se mantiene en la naturaleza en un ciclo que incluye a garrapatas y vertebrados (Figura 3). No obstante, las garrapatas son los verdaderos reservorios naturales del virus. Las garrapatas que son consideradas como vectores competentes para la transmisión del vFHCC poseen la capacidad de tolerar la replicación viral en sus tejidos durante el proceso de metamorfosis de larva a ninfa y de ninfa a adulto (transmisión transestadial), transmitir el virus desde las hembras adultas a los huevos (transmisión transovárica) y, finalmente, de los machos adultos a las hembras durante la cópula. Concretamente, el vFHCC se mantiene en la naturaleza por garrapatas, principalmente, tal y como se ha mencionado anteriormente, del género *Hyalomma* (el vFHCC, por lo tanto, se incluye en ese amplio y heterogéneo grupo de virus transmitidos por vectores: los denominados Arbovirus). Estas garrapatas infestan una gran variedad de especies de animales domésticos (destacando el ganado vacuno y los pequeños rumiantes, principalmente si son criados en sistema extensivo) y silvestres (ciervos, liebres, erizos, etc.).

Otros géneros de garrapatas duras como *Dermacentor*, *Boophilus*, *Amblyomma*, *Rhipicephalus* y *Hae-*

maphysalis, han estado implicados en el mantenimiento del virus en el campo o han mostrado ser susceptibles a la infección experimental con el virus, aunque apenas hay evidencias de su papel real en la transmisión natural del vFHCC o su mantenimiento en el medio natural. Por lo tanto, parece que las garrapatas del género *Hyalomma* son necesarias para el mantenimiento activo del virus incluso en periodos de silencio epidemiológico o en situaciones endémicas.

Los estudios realizados con garrapatas blandas (Familia *Argasidae*) han demostrado que este tipo de garrapatas son incapaces de transmitir el virus incluso aunque se alimenten de un hospedador con viremia y pese a que se detecte ARN del virus en la muestra de sangre obtenida de la garrapata, no pudiendo el virus expandirse por los tejidos del vector ni persistir mediante el desarrollo transestadial.

No obstante, existen lagunas en muchos de los estudios realizados hasta el momento con los vectores potenciales, investigaciones que en muchos casos se basan en la detección en garrapatas recogidas en el medio natural de antígeno viral, su genoma o la presencia de virus viables, sin tener en cuenta que cualquier vector que se haya alimentado en un vertebrado virémico dará positivo a estas pruebas, sin dilucidar si es capaz o no de mantener el virus mediante la transmisión vertical o venérea. La determinación de la competencia de un vector para el vFHCC requiere de estudios laborales cuidadosos, que confirmen la transmisión transovárica y venérea, y la posibilidad de infección de especies susceptibles.

Aunque se ha podido aislar el virus en otros tipos de vectores como los jejenes (lo que segura-

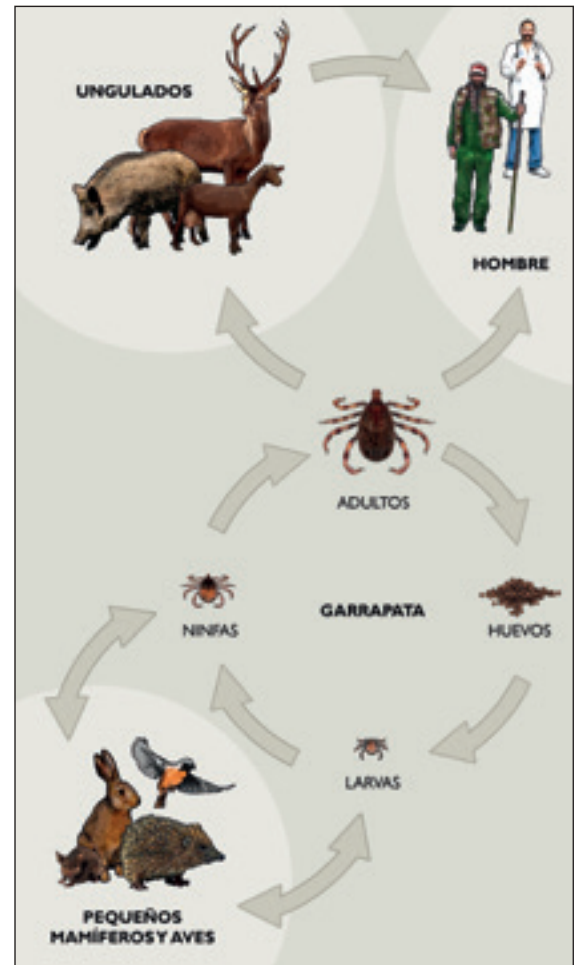


Figura 3. Ciclo del vFHCC en la naturaleza. Fuente: VISAVET

mente indicaría una alimentación reciente en un hospedador infectado), no existen evidencias de que mosquitos u otros artrópodos diferentes a las garrapatas duras puedan ser vectores competentes para el vFHCC.

Además del papel fundamental de la presencia y abundancia de garrapatas competentes en la transmisión del virus, parece que es imprescindible una densidad adecuada de hospedadores susceptibles para poder alcanzar el nivel de transmisión crítico. Es más que probable que alteraciones en la abundancia de los hospedadores potenciales del virus, cambios en los hábitos sociales, fluctuaciones económicas, modificaciones de las condiciones ambientales y, en gran medida, la alteración global del clima, sean

factores que favorecen la aparición de brotes. En modelos realizados para este virus, parece que la abundancia de hospedadores de gran tamaño (grandes ungulados, por ejemplo, tanto salvajes como domésticos), en los que se pueden alimentar garrapatas adultas competentes, permite la amplificación del virus mediante la transmisión transovárica, principalmente. Así, es lógico que las garrapatas sean más abundantes en aquellas zonas donde existan posibles fuentes de alimentación y donde los periodos templados sean más largos, lo que permitirá la maduración de larva a adulto antes de que lleguen las temperaturas más frías. Por lo tanto, la densidad del posible vector variará de año a año dependiendo de la disponibilidad de hospedadores, condiciones meteorológicas, cambios en la vegetación y otros factores que afecten a la muda y a la producción de huevos.

La generalmente elevada diversidad genética de los nairovirus parece reflejar su larga historia de co-evolución con sus principales reservorios naturales (garrapatas), que a su vez han evolucionado en su relación con los animales de los que dependen para su supervivencia. Lo mismo ocurriría con el vFHCC, con muchas especies de garrapatas implicadas y una subsecuente diversidad de hospedadores vertebrados, lo que ha podido contribuir a la gran variedad genética del virus.

Tras la ingestión de sangre de un animal infectado por el vFHCC, el virus se replica en el intestino de la garrapata, expandiéndose posteriormente por diferentes tejidos, alcanzando los mayores títulos en las glándulas salivares y los órganos reproductores. Debido a que una hembra puede producir miles de huevos, incluso una tasa baja de transmisión transovárica permite mantener poblaciones numerosas de garrapatas infectadas.

La transmisión del vFHCC entre garrapatas y mamíferos tiene lugar principalmente durante primavera y verano, cuando larvas y ninfas se alimentan de sangre para completar su crecimiento y metamorfosis, y las hembras adultas se están preparando para poner los huevos. En algunas especies de vertebrados, la picadura por parte de una garrapata infectada es seguida por una replicación del virus en tejidos y su distribución por el torrente sanguíneo, convirtiéndose en fuente de infección para otras garrapatas. Una garrapata puede permanecer adherida a su hospedador durante muchas semanas, aumentando la probabilidad de transmisión del virus desde la garrapata infectada al hospedador o desde un hospedador virémico a la garrapata no infectada que se alimenta de él. Sin embargo, los datos experimentales disponibles en estos momentos indican que no todos los mamíferos son susceptibles a la infección por

el vFHCC o desarrollan una tasa de virus en sangre suficiente para infectar garrapatas. Además, las diversas especies de garrapatas también se diferencian en la cantidad de virus que necesita ser ingerido para iniciar la infección de su intestino.

Una vez que una garrapata inmadura ha completado una toma de sangre, puede permanecer en su huésped, mientras muda a su siguiente estadio, o puede abandonar al animal que parasita, mudar y buscar un nuevo huésped. Ciertos miembros del género, *Hyalomma*, como *H. marginatum*, son garrapatas de “dos hospedadores”, es decir, en las fases de larva y ninfa se alimentan en roedores, liebres, aves que se alimentan principalmente en el suelo, u otros animales pequeños, mientras que cuando son adultas se alimentan en ovejas, ganado vacuno y otros mamíferos grandes. Otras especies de garrapatas son de “tres huéspedes”, es decir, dejan a su anfitrión en cada muda. Por lo tanto, los ciclos específicos garrapata-hospedador tienen una fuerte influencia en la circulación del vFHCC en sus focos naturales.

La distribución geográfica de FHCC en Eurasia refleja en gran parte la de las garrapatas del género *Hyalomma*. *H. marginatum* es el principal vector en esta zona (Figura 4), que se extiende desde Kosovo hasta Pakistán, y es la garrapata más comúnmente encontrada en seres humanos y animales en las regiones endémicas de Turquía. La amplia dispersión de garrapatas del género *Hyalomma* muestra su tolerancia a ambientes diversos, incluyendo la sabana, la estepa y zonas boscosas no muy frondosas, y la capacidad de sus larvas y ninfas para alimentarse de una amplia variedad de huéspedes, in-



La FHCC es una enfermedad zoonótica, es decir, causada por un agente capaz de infectar tanto a animales como a personas



cluyendo erizos, liebres y aves que se alimentan en el suelo, mientras que los adultos buscan activamente animales más grandes como ganado vacuno y ovino, entre otros. El límite norte para los miembros del género parece ser establecido por la longitud de la temporada de verano, con la influencia que ello tiene en el ciclo del virus en la naturaleza. Así, *H. lusitanicum* (ver más abajo) se encuentra en el sur de España, pero no en las partes más frías del norte del país. Otros miembros del género *Hyalomma*, incluyendo *Hyalomma marginatum rufipes*, son los principales vectores del vFHCC en África, donde la proximidad de numerosos vertebrados silvestres a las granjas puede favorecer la existencia de grandes poblaciones de garrapatas y la exposición de seres humanos al virus.

INFECCIÓN

FHCC en animales

La forma tradicional de identificar las zonas en las que está circulando el vFHCC es la realización de encuestas serológicas en animales domésticos. Salvo excepciones, este tipo de estudios siempre han mostrado que la seropositividad a este virus en ganado se correlaciona con la aparición de casos en seres humanos. Por otro lado, los datos obtenidos también evidencian que el porcentaje de animales positivos tiende a aumentar o decrecer con los niveles estacionales de parasitación por garrapatas, y que la seropositividad es más común en animales adultos que en jóvenes.

El requisito de *Hyalomma* y otras garrapatas de alimentarse de sangre de pequeños y grandes animales durante el curso de su maduración,

puede ayudar a explicar algunas de las características epidemiológicas de la FHCC. En las regiones donde los pequeños mamíferos como liebres y erizos, y grandes mamíferos tales como ovejas y ganado vacuno son abundantes, los virus podrán circular de forma "silenciosa", con casos humanos ocasionales. Por el contrario, cuando una región tiene muchos pequeños mamíferos, pero pocos grandes, cualquier ser humano que entre en la zona puede ser objeto de picaduras por garrapatas adultas que se encuentran buscando hospedador de forma activa, lo que puede dar origen a la aparición de un elevado número de infecciones. Como ya se ha citado anteriormente, esta parece haber sido la situación en 1944 en Crimea.

Existen pocos estudios de infecciones experimentales en animales con el vFHCC. En general estos estudios han mostrado que ovejas, terneros, liebres y avestruces pueden presentar viremia y, en algunos casos, son capaces de transmitir el virus a las garrapatas que se alimentan de su sangre. En estudios anteriores se han descrito bajos niveles de replicación vírica en caballos, burros, ovejas, vacas y otros animales en zonas endémicas, sin que aparecieran signos evidentes de enfermedad.

Estos estudios tan limitados permiten obtener pocas conclusiones, aunque, en general, se puede decir que, en el ganado, la viremia es corta y de baja intensidad, no



Figura 4. *Hyalomma marginatum*. Fuente: VISAVET

mostrando signos clínicos (se ha descrito fiebre moderada de corta duración en animales inoculados experimentalmente). Por lo tanto, las infecciones de animales de abasto por el vFHCC no tienen efectos sobre la producción, por lo que, por el momento, no es una enfermedad de relevancia en sanidad animal. No obstante, existe una necesidad urgente de realizar estudios que profundicen en el conocimiento de si los animales domésticos juegan o no un papel relevante en el mantenimiento de la circulación del vFHCC en la naturaleza, y si pueden servir como vía de infección al ser humano (bien mediante garrapatas que se alimenten en ellos o por contacto con sus fluidos).

La mayoría de las especies de

La abundancia de garrapatas y la densidad de hospedadores es fundamental en la transmisión del virus

aves son seronegativas (salvo algunas descripciones anecdóticas en una urraca y en otras especies tras infecciones experimentales), por lo que se cree son resistentes a la infección y, por lo tanto, parece que no se produce viremia, aunque los avestruces parecen ser susceptibles al virus (se detectan anticuerpos y se produce una viremia de unos cuatro días tras la inoculación experimental del vFHCC). Las larvas y ninfas de *Hyalomma* y de otras garrapatas multi-hospedador, se alimentan con frecuencia de aves que se alimentan en suelo, y a menudo permanecen unidas a ellas mientras mudan.

Muchos investigadores han intentado reproducir la FHCC en animales de experimentación, incluyendo rata, hámster, cobaya, conejo, etc., pero solo los ratones recién nacidos son susceptibles a la infección (los ratones adultos inmunocompetentes son resistentes). Además, el vFHCC no causa enfermedad en los primates de laboratorio en los que se ha probado. Esta falta de modelos animales ha dificultado el desarrollo de fármacos anti-vFHCC y de vacunas, así como la profundización en estudio de la patogénesis y de la respuesta inmune.

FHCC en seres humanos

La FHCC en seres humanos es un acontecimiento relativamente raro (se trata de hospedadores accidentales, y que no suponen una fuente de infección para las garra-

patas, siendo un fondo de saco epidemiológico). En general, la FHCC suele afectar, salvo excepciones, de forma esporádica a personas que viven o trabajan con ciertas especies ganaderas (vacas, cabras y ovejas) u ocupan temporalmente (senderistas, veterinarios, cazadores, profesionales forestales, etc.) o de forma continuada (colectividades del medio rural) hábitats con garrapatas infectadas. Finalmente, también puede afectar con mayor frecuencia a trabajadores de mataderos (y explotaciones ganaderas en menor medida) y, por lo tanto, pueden entrar en contacto con fluidos de animales infectados. Debido a que los primeros signos de la enfermedad son inespecíficos, se considera que unos dos tercios de los pacientes de FCHH no son diagnosticados en las primeras fases de la enfermedad.

Los casos de FHCC en seres humanos son más frecuentes en primavera y verano, momento en el que las fases avanzadas de *Hyalomma* buscan el alimento necesario para proseguir con su maduración. Los cada vez más frecuentes otoños e inviernos suaves pueden favorecer la supervivencia de las garrapatas infectadas y, por lo tanto, la aparición de casos en épocas no habituales.

La transmisión persona-persona es posible, principalmente en profesionales de la salud que atienden a personas enfermas y entran en contacto con sangre o fluidos corporales que contengan el

vFHCC, especialmente durante los 7-10 primeros días de enfermedad. No obstante, los protocolos estándar establecidos a diario por el personal sanitario son suficientes para, salvo accidente, evitar la infección por el vFHCC. Otras profesiones de especial riesgo son los trabajadores en laboratorios de análisis clínicos y de investigación en el vFHCC. La seroprevalencia de vFHCC en individuos con historial de picadura de garrapatas puede llegar hasta un 20% en zonas endémicas.

Las infecciones en seres humanos por el vFHCC tienden a tener una presentación esporádica, aunque se pueden producir epidemias en condiciones de una elevada densidad de garrapatas infectadas (el caso ya descrito de Crimea, la epidemia de Bulgaria en 1950 cuando bosques, humedales y otras zonas, pasaron a aprovecharse agrícola-mente durante la colectivización de la agricultura en el país o, finalmente, la expansión reciente de casos en Turquía, donde un aumento en el número de pequeños mamíferos hospedadores del vFHCC entró en contacto con la población que retornó a las granjas abandonadas tras los cercanos conflictos sociales del país).

La clínica tras la infección por vFHCC en seres humanos comienzan con síntomas febriles inespecíficos, similares a los de un proceso gripal, evolucionando hacia un síndrome hemorrágico grave con una tasa de mortalidad variable que puede ser muy elevada (hasta un 30% o más), dependiendo de la región y de la vía de transmisión.

Como el vFHCC no ocasiona signos claros de enfermedad en animales, la única evidencia de que el virus está circulando en una determinada zona es la aparición de ca-



La distribución del virus es coincidente con la de su principal vector, garrapatas del género *Hyalomma*



sos humanos, por lo que el ser humano puede ser considerado como la "especie centinela". Así, si en una zona existe un vector competente, la probabilidad de una persona que habite esa área de infectarse con el vFHCC dependerá de la densidad de garrapatas, la prevalencia de garrapatas infectadas y de la frecuencia de las picaduras. Como se ha mencionado con anterioridad, la interacción humano-garrapata se ve aumentada en actividades como la agricultura, la ganadería y la caza, entre otras.

Aunque una gran parte de las infecciones por el vFHCC dan como resultado un proceso febril suave e inespecífico, algunos pacientes desarrollan una enfermedad hemorrágica grave. En el brote de Crimea de 1944, los pacientes hospitalizados mostraron un inicio repentino de fiebre, acompañado de debilidad, dolor de cabeza, dolores musculares, vómitos, marcada hiperemia en la cara y orofaringe, erupción hemorrágica con desarro-

llo de equimosis, y sangrado nasofaríngeo, del tracto gastrointestinal y de otras partes del cuerpo. Este cuadro es similar a los descritos en los brotes ocurridos en África del Sur, Turquía y Kosovo.

El curso de la enfermedad puede dividirse en 4 fases (Incubación, pre-hemorrágica, hemorrágica y convalecencia).

Se pueden detectar una serie de alteraciones en los análisis habituales, entre los que destacan leucopenia con desarrollo de trombocitopenia durante la primera semana de enfermedad. Los recuentos de plaquetas pueden ser extremadamente bajos en los casos mortales, y se puede registrar una disminución en los niveles de hemoglobina en los casos más graves, además de alteraciones en la coagulación y aumento de las enzimas hepáticas en suero, entre otros factores.

La mortalidad puede llegar a ser de hasta un 30%, aunque debido a que los brotes suelen afectar a un número relativamente pequeño de

pacientes, y a que en algunas de las zonas afectadas la capacidad diagnóstica es limitada, es muy probable que muchas personas infectadas que desarrollen signos menos graves no sean diagnosticadas, por lo que no estarían incluidas en la estadística de la enfermedad. No obstante, si nos centramos en los brotes bien estudiados de Turquía la mortalidad ronda el 5%, lo que podría indicar que las tasas de mortalidad más elevada descritas con anterioridad se deben a la no inclusión de los casos menos graves. No obstante, las variaciones en las tasas de mortalidad se pueden deber a las diferencias en la calidad asistencial de las zonas afectadas o a las diferencias en la virulencia de las cepas del vFHCC que circulen en cada región.

DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

Desde que se describió en Crimea en 1944, la distribución geográfica conocida del vFHCC se ha

FASES DE LA FHCC

1 Incubación

Fase cuya duración dependerá, en parte, del modo en que se adquiriera el virus. Tras una picadura de garrapata oscilará entre 1 y 5 días, mientras que si se produce por el contacto con fluidos o tejidos variará entre 1 y 7 días, con un máximo de 13. En general, se ha sugerido que ciertas sustancias presentes en la saliva de la garrapata juegan un papel en la aceleración de la diseminación viral al tener efectos sobre el sistema inmune.

2 Pre-hemorrágica

Fase que se caracteriza por fiebre, laxitud y una variedad de signos inespecíficos.

3 Hemorrágica

Fase que comienza por lo general a los 3-5 días de la enfermedad. Su manifestación inicial más común es la aparición de petequias en piel, conjuntiva y otras mucosas, que progresa hacia grandes equimosis cutáneas y sangrado de los tractos gastrointestinal y urinario (con menos frecuencia se pueden producir hemorragias cerebrales, así

como sangrado a través de la vagina y de la musculatura abdominal). La hepatomegalia y la esplenomegalia son frecuentes. La muerte, de producirse, ocurre por lo general entre los días 5 y 14 como consecuencia de las hemorragias, fallo multi-orgánico y shock.

4 Convalecencia

Fase en pacientes que sobreviven a la infección, la recuperación total puede tardar hasta un año. En algunos casos pueden quedar secuelas más o menos graves.

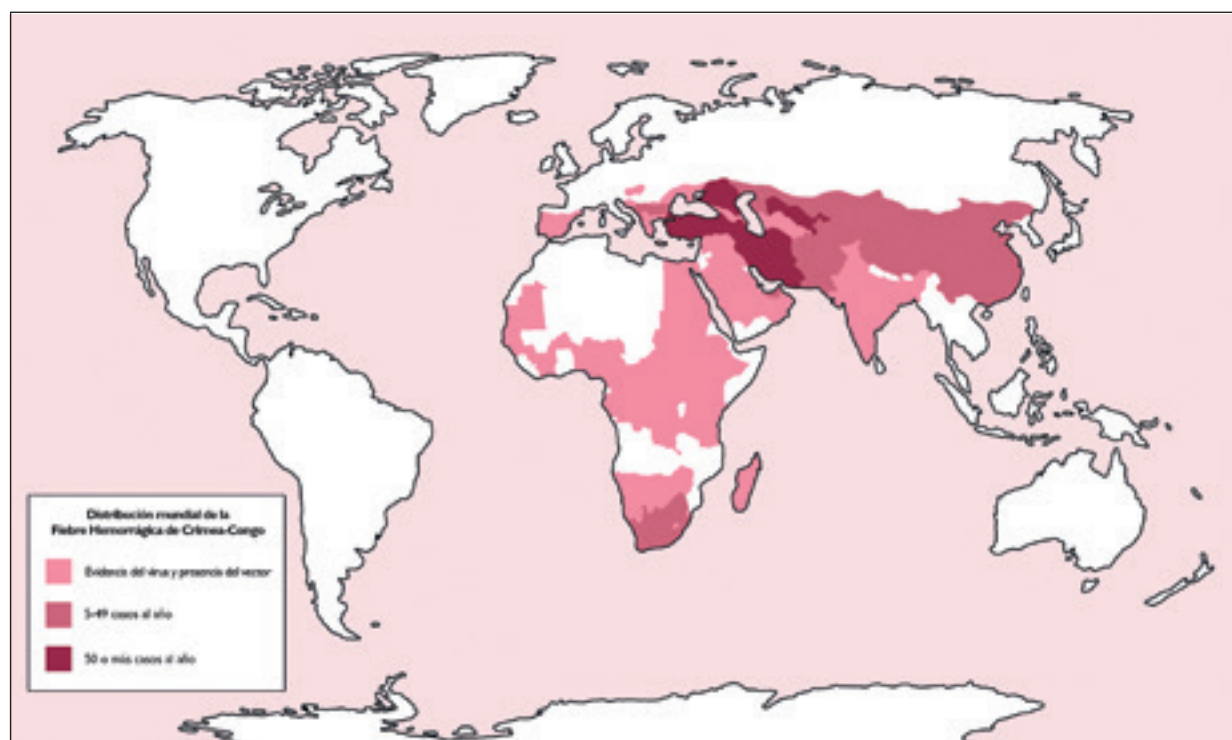


Figura 5. Distribución mundial del vFHCC. Fuente: Organización Mundial de la Salud (WHO)

expandido, cubriendo un área muy amplia, que tiene actualmente como límites teóricos el oeste de China, cruzando el sur de Asia, Oriente Medio, Bulgaria y los Balcanes, incluyendo la mayor parte de África (Figura 5). Si bien en la mayoría de los países de este área tan amplia se han diagnosticado casos humanos, en otros donde no se ha hecho, existen evidencias de la circulación del virus, bien sea por la detección del genoma del virus en garrapatas o animales salvajes o domésticos, o por la detección de la presencia de anticuerpos específicos para el vFHCC en estudios serológicos en el hombre y los animales, tanto domésticos como salvajes.

En los territorios de la antigua Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas (a la que pertenecía la península de Crimea), el virus se ha expandido con una cierta rapidez en las últimas décadas, aumentando la incidencia de la enfermedad. Así, entre 2002 y 2008 se produjeron más de 1000 casos confirmados, con una tasa de mortalidad del 3.2%. Los virus que circulan en el sur de Rusia parecen pertenecer al mismo clado.

Un país del sureste europeo que presenta una gran actividad vírica es la República de Bulgaria, actual miembro de la Unión Europea. Desde 1953 hasta 2008 se han descrito alrededor de 1500 casos,

localizados, principalmente, en el este del país, durante los meses de primavera y verano, y afectando a trabajadores en labores que facilitan el contacto con garrapatas. Las encuestas realizadas han encontrado anticuerpos frente al vFHCC en ganado de las zonas donde el virus es más prevalente.

Si se analizan otras partes del sur de Europa, se puede observar que la FHCC es endémica a lo largo de los países Balcánicos, produciéndose brotes en Kosovo desde la década de los años 50 del pasado siglo. En las zonas endémicas de este país se han detectado anticuerpos específicos en el 10-20% de los seres humanos y animales muestreados. En Albania, la FHCC se describió por primera vez en 1986, y desde entonces se han producido casos esporádicos y brotes.

En Grecia, la enfermedad fue identificada más tarde que en los países anteriormente indicados, concretamente en 1975, cuando

**Los ciclos específicos garrapata-hospedador
tienen fuerte influencia en la circulación del vFHCC
en sus focos naturales**

se aisló la cepa AP92 (una cepa bastante diferente a la mayoría de las aisladas habitualmente) del vFHCC en garrapatas de la especie *Rhipicephalus bursa* obtenidas de cabras. La ausencia en los años subsiguientes de casos humanos en el país hizo pensar que esta cepa no causaba enfermedad en el hombre (hecho parcialmente confirmado en Turquía en 2007, cuando se aisló una cepa similar en un niño con un cuadro suave de FHCC, y se detectaron anticuerpos en personas que no poseían historial de enfermedad). El primer caso de FHCC en Grecia se describió en 2008 en una persona que vivía cerca de la frontera con Bulgaria. Datos recientes muestran una elevada prevalencia de anticuerpos en personas mayores que están en contacto con ganado, indicando una gran variación en la prevalencia de anticuerpos frente al vFHCC a lo largo del país.

Salvo alguna rara excepción, la FHCC no se ha descrito más al norte de Bulgaria, aunque se han encontrado formas adultas de *H. marginatum* en ganado en Hungría y Rumanía, por lo que no se puede descartar la aparición de casos en el futuro.

Si nos centramos en el continente asiático, el virus se detectó inicialmente en China (humanos, ovejas y garrapatas) y Paquistán (garrapatas) en la década de los años 60 del pasado siglo. En 2011 se diagnosticó en India. En Oriente Medio se detectaron anticuerpos específicos frente al virus en seres humanos y en ganado bovino y ovino en la década de los 70. Los primeros casos en seres humanos se describieron en 1999 en Irán, y desde entonces se han ido produciendo en la mayoría de las zonas

del país. Sin duda, la situación bélica de varios países de la región ha limitado la vigilancia, aunque se han descrito casos recientemente. En la Península Arábiga se produjo el primer brote reconocido en 1979 en Dubai, y tras un periodo de silencio, en 1994 se produjo un brote entre matarifes en los Emiratos Árabes Unidos. Los animales de la región presentan una elevada seroprevalencia frente al vFHCC.

Un caso aparte es el de Turquía, que ha evolucionado durante la pasada década de ser un país libre de la enfermedad en seres humanos a ser el punto caliente de la FHCC en estos momentos, con más de 1000 casos confirmados cada año y una tasa de mortalidad cercana al 5%. Aunque el primer caso de FHCC en Turquía se describió en 2002, seguramente el virus ha estado circulando por el país durante mucho tiempo, pero, tal y como se ha mencionado anteriormente, los casos humanos han surgido por cambios socio-ambientales similares en parte a los que ocurrieron en Crimea. La mayoría de los casos se producen en la gran región de Anatolia, donde estudios han demostrado una seroprevalencia en animales domésticos cercana al 80%, aislándose el virus en el 20% de las garrapatas analizadas. Por lo tanto, ésta se puede considerar como una zona hiperendémica, con un 10% de seropositivos entre la población humana (en un estudio realizado



Figura 4. *Hyalomma lusitanicum*. Fuente: VISAVET

en una muestra de 3500 personas), lo que indica la existencia de numerosos casos subclínicos. La casi totalidad de los virus aislados pertenecen a los clados europeos (1 y 2), salvo la excepción mencionada del brote ocasionado por un aislado relacionado con la cepa griega AP92.

En África la FHCC se describió en 1967 en una muestra de sangre tomada 11 años antes en un niño en el Congo Belga, de la que se aisló el virus por pase en cerebro de ratón lactante. Más tarde se observó que este agente era idéntico al virus descrito en Crimea. En los siguientes años el virus se recuperó de muestras de sangre de pacientes humanos, de suero de vacas y cabras, y de garrapatas del género

**La transmisión persona-persona es posible,
principalmente en profesionales de la salud que
atienden a personas enfermas**

Hyalomma tanto en Uganda como en Nigeria. Esta cepa original sigue circulando por varias zonas del continente africano, principalmente en África del Sur (país en el que se describen casos humanos frecuentemente), entre una gran variedad de animales tanto salvajes (que son las especies que mantienen el virus en la naturaleza) como domésticos. Una característica destacable de la FHCC en este país es la aparición de brotes en trabajadores de granjas de avestruces. En las granjas en las que se produce esta enfermedad entre sus trabajadores se ha podido comprobar que una cuarta parte de los animales son seropositivos (en algunas mucho más), mientras que ninguna de las aves de otras 37 especies analizadas presentó anticuerpos frente al virus. Las infecciones experimentales realizadas en avestruces han mostrado que este tipo de animales desarrollan viremia durante muchos días y con el título suficiente para infectar garrapatas competentes.

La FHCC en España

Hasta hace muy poco no se había descrito ningún caso de FHCC más al oeste de los Balcanes, aunque se sospechaba de la circulación del virus en Francia y Portugal (se detectaron anticuerpos frente al vFHCC en murciélagos en ambos países), y la detección de ARN en garrapatas en nuestro país.

España posee las características geográficas, ecológicas, climáticas y

sociales, para la circulación de muchos arbovirus, varios de ellos patógenos para el hombre, entre los que destacan virus como el la Fiebre del Nilo Occidental (*West Nile Virus*) y, recientemente, el vFHCC, que ya se detectó en nuestro país en el año 2010 en garrapatas del género *Hyalomma* en Extremadura (en la península Ibérica las especies más abundantes son *H. marginatum* y *H. lusitanicum*), en la que sería la primera demostración de la circulación del vFHCC en el suroeste de Europa. En concreto el virus fue detectado en garrapatas de la especie *H. lusitanicum* (Figura 6) obtenidas de ciervo común (*Cervus elaphus*) en noviembre de 2010. La secuencia del virus detectado mostró una similitud genética del 98% con las secuencias de virus de Mauritania y Senegal, lo que sugiere, junto con la falta de similitud con los aislados del este de Europa, la introducción del vFHCC desde África. La teoría más plausible sería la entrada del virus mediante movimientos migratorios de aves, ya que las aves suelen ser hospedadores frecuentes de formas inmaduras de *H. marginatum*. Esta hipótesis se sustenta en la detección del virus en garrapatas del género *Hyalomma* recolectadas de aves migratorias en Marruecos, y en otro estudio realizado en garrapatas aisladas de aves migratorias provenientes de África en Italia y Grecia. En concreto, en Grecia, un ave portaba 3 ninfas (probable-

mente de *H. rufipes*) positivas al vFHCC.

En estudios posteriores no se ha encontrado el vFHCC en garrapatas aisladas en pacientes en el norte de nuestro país, ni en las recolectadas de aves del norte de España y Marruecos durante el periodo 2009-2015. En otro estudio reciente tampoco se aisló el vFHCC en garrapatas obtenidas en aves migratorias en España.

Pese a estos datos que sugieren que España es un país de riesgo bajo para la entrada de la enfermedad, apreciación señalada en el análisis de riesgo realizado por el Ministerio de Sanidad, se acaban de diagnosticar los dos primeros casos humanos de FHCC en España, falleciendo el 25 de agosto uno de los enfermos, un paciente de 65 años que fue picado por una garrapata mientras paseaba por el campo en una zona de Ávila. El segundo de los pacientes, una enfermera que atendió al fallecido, superó el proceso tras un tiempo hospitalizada. Además, más de 200 personas que tuvieron contacto de riesgo con los infectados permanecieron bajo vigilancia.

Por lo tanto, nos encontramos en estos momentos en un escenario de incertidumbre, en el que ante la falta de datos (los que se tienen se basan en estudios aislados) se considera que la probabilidad de infección en seres humanos es baja, y en el que el impacto de morbi-mortalidad sería muy pequeño.

Sin embargo, los factores que pueden influir en la circulación del vFHCC en nuestro país están variando rápidamente. El aumento de las temperaturas medias anuales hace que las garrapatas posibles vectores del virus (y de otras enfermedades que pueden ser muy gra-

Turquía ha evolucionado durante la pasada década de ser un país libre de la enfermedad en seres humanos a ser el punto caliente de la FHCC en estos momentos

ves y que son endémicas en nuestro país) encuentren condiciones favorables durante más tiempo en el año, y que ya en estos momentos ocupen zonas más al norte y a más altitud. Además, existen otros parámetros no exclusivamente climáticos o ecológicos (cambios en el uso del terreno, por ejemplo) que pueden tener un impacto en las poblaciones de garrapatas y/o sus huéspedes.

Sería necesario abordar de forma integral y multidisciplinar (iniciativa "Una Salud") la vigilancia de la circulación del vFHCC en nuestro país. Lo más urgente sería la obtención de datos sobre la extensión de la presencia del virus en nuestro territorio (en garrapatas, animales domésticos y salvajes, y personas), para con ellos poder establecer un protocolo adecuado para la vigilancia y manejo de la enfermedad en seres humanos, reforzando la coordinación a nivel local, autonómico y nacional. Mediante esta aproximación se podrán detectar los posibles casos con mayor efectividad y se evitará la propagación de la enfermedad entre la población. Todo ello requiere, además, de un proceso de formación de los profesionales de salud pública y de un seguimiento adecuado de los posibles vectores del virus (teniendo en cuenta la posible presencia de formas juveniles de garrapatas infectadas en aves migratorias provenientes de África).

DIAGNÓSTICO

La FHCC debe sospecharse cuando una persona con un historial de exposición compatible con esta enfermedad presente un cuadro agudo, con fiebre, malestar y otros signos inespecíficos, junto

con hallazgos físicos que sugieran problemas vasculares y defectos de coagulación. La sospecha inicial se vería reforzada si la evaluación preliminar del laboratorio muestra leucopenia, trombocitopenia y niveles elevados en suero de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST).

Se deben realizar pruebas diagnósticas específicas para detectar ARN viral y/o anticuerpos específicos (IgM o IgG). En el pasado se consideraba el aislamiento de virus viables como la técnica de referencia, pero debido a que se trata de un patógeno que debe ser manipulado en nivel 4 de biocontención, instalaciones de las que carecen muchos de los países en los que la enfermedad es endémica, este estándar ha tenido que ser revisado.

Los pacientes de FHCC suelen permanecer virémicos durante los primeros 7-10 días de la enfermedad. Las IgMs específicas frente al virus se detectan al final de la primera semana, apareciendo poco después las IgGs. Por lo tanto, para un paciente con una enfermedad aguda compatible con FHCC se deben realizar pruebas para el ARN viral e IgMs específicas (existen kits comerciales de ambos tipos de técnicas). Sin embargo, debido a que los pacientes gravemente enfermos pueden fallar en el desarrollo de una respuesta de anticuerpos, la RT-PCR es el método de diagnóstico elección (es una prueba rápida

y segura). Mediante la medición de la carga viral se puede obtener, también, un índice de la gravedad de la enfermedad y la probabilidad de muerte del paciente. Las IgMs específicas para el virus desaparecen después de varios meses, mientras que las IgGs persisten durante mucho más tiempo. La presencia de IgGs anti-vFHCC en una persona con un historial médico compatible con FHCC puede ser empleado para hacer un diagnóstico retrospectivo.

Se debe tener en cuenta que, debido a la elevada variabilidad del virus, las técnicas de diagnóstico de base genética pueden tener problemas para detectar todas las variantes, algo que se debe tener en cuenta en su diseño. Precisamente, debido a este grado de evolución, este tipo de técnicas pueden necesitar ser refinadas a lo largo del tiempo, a medida que se estudien nuevos aislados de garrapatas, animales y pacientes humanos.

TRATAMIENTO

La mayoría de las infecciones por el vFHCC son asintomáticas o resultan en una enfermedad febril inespecífica que no requiere hospitalización o terapia específica. En el pequeño porcentaje de pacientes que desarrollan hipotensión y hemorragia, el tratamiento actual es, principalmente, de soporte (fluidoterapia, transfusión sanguínea en

España posee las características geográficas, ecológicas, climáticas y sociales, para la circulación de muchos arbovirus

caso necesario, etc.) y monitorización constante.

La ribavirina, empleada en el tratamiento en infecciones por el virus respiratorio sincitial y el virus de la hepatitis C, se ha empleado en el tratamiento de la FHCC desde hace más de 20 años, aunque la evidencia de su utilidad es baja.

El empleo de terapia con anticuerpos anti-vFHCC obtenidos de plasma de supervivientes a la enfermedad se ha venido empleando a lo largo del tiempo desde el primer

brote en Crimea, aunque su eficacia no ha sido demostrada en estudios clínicos, basándose su utilización en observaciones puntuales que indican una cierta mejoría de algunos pacientes a los que se administra este tipo de terapia.

VACUNACIÓN

Ya en 1970 investigadores de la URSS desarrollaron una vacuna inactivada que inducía un bajo nivel de anticuerpos neutralizantes

tras la inoculación de varias dosis, aunque su eficacia jamás fue analizada. Una vacuna similar se sigue empleando en Bulgaria en zonas endémicas, siendo su aplicación restringida a personal con actividad de riesgo (personal sanitario, cuerpos de seguridad, etc.). Nunca se han descrito casos de FHCC en personas vacunadas con este tipo de inmunógenos.

La ausencia de modelos animales adecuados ha impedido el desarrollo de vacunas más eficaces. 

REFERENCIAS

1. England, M.E., Phipps, P., Medlock, J.M., Atkinson, P.M., Atkinson, B., Hewson, R., Gale P. (2016) *Hyalomma* ticks on northward migrating birds in southern Spain: Implications for the risk of entry of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus to Great Britain. *J. Vector Ecol.*, 41(1): 128-134.
2. Deyde, V.M., Khristova, M.L., Rollin, P.E., Ksiazek, T.G. and Nichol, S.T. (2006) Crimean-Congo hemorrhagic fever virus genomics and global diversity. *J. Virol.*, 80: 8834-8842.
3. Ergönül, Ö. (2006) Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect. Dis.*, 6: 203-214.
4. Estrada-Peña, A., Palomar, A.M., Santibáñez, P., Sánchez, N., Habela, M.A., Portillo, A., Romero, L., Oteo, J.A. (2012) Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in ticks, Southwestern Europe, 2010. *Emerg. Infect. Dis.*, 18(1):179-180.
5. Estrada-Peña, A., Ruiz-Fons, F., Acevedo, P., Gortazar, C. and de la Fuente, J. (2013) Factors driving the circulation and possible expansion of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in the western Palearctic. *J. Appl. Microbiol.*, 114: 278-286.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Crimean-Congo haemorrhagic fever in Spain – 8 September 2016. Stockholm: ECDC; 2016.
7. Lindeborg, M., Barboutis, C., Ehrenborg, C., Fransson, T., Jaenson, T.G., Lindgren, P.E., Lundkvist, A., Nyström, F., Salaneck, E., Waldenström, J., Olsen, B. (2012) Migratory birds, ticks, and crimean-congo hemorrhagic fever virus. *Emerg. Infect. Dis.*, 18(12): 2095-2097.
8. Messina, J.P., Pigott, D.M., Golding, N., Duda, K.A., Brownstein, J.S., Weiss, D.J., Gibson, H., Robinson, T.P., Gilbert, M., William, G.R., Nuttall, P.A., Gething, P.W., Myers, M.F., George, D.B., Hay, S. (2015) The global distribution of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 109: 503-513.
9. Papa, A., Mirazimi, A., Köksal, I., Estrada-Peña, A. and Feldmann, H. (2015) Recent advances in research on Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Journal of Clinical Virology*, 64: 137-143.
10. Suárez, B., Sierra, M.J., Cortés, M., Jansa, J.M., Romero, L.J., Estrada, A., Tenorio, A., Negredo, A.I., Fernández, M.D. (2011) Informe de situación y evaluación del riesgo de transmisión de fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (FHCC) en España. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/analisisituacion/doc/crimeaCongo.pdf>.
11. Palomar, A.M., Portillo, A., Santibáñez, P., Mazuelas, D., Arizaga, J., Crespo, A., Gutiérrez, O., Cuadrado, J.F., Oteo, J.A. (2013) Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in ticks from migratory birds, Morocco. *Emerg. Infect. Dis.*, 19(2):260-263.
12. Palomar, A.M., Portillo, A., Mazuelas, D., Roncero, L., Arizaga, J., Crespo, A., Gutiérrez, Ó., Márquez, F.J., Cuadrado, J.F., Eiros, J.M., Oteo, J.A. (2016) 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.*, 7(5):983-987.
13. Spengler, J.R., Estrada-Peña, A., Garrison, A.R., Schmaljohn, C., Spiropoulou, C.F., Bergeron, É., Bente, D.A. (2016) A chronological review of experimental infection studies of the role of wild animals and livestock in the maintenance and transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Antiviral Res.*, 135: 31-47.
14. Zivcec, M., Scholte, F.E.M., Spiropoulou, C.F., Spengler, J.R. and Bergeron, É. (2016) Molecular Insights into Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus. *Viruses*, 8, 106; doi:10.3390/v8040106.