

Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo

Fiebre del Congo, Fiebre Hemorrágica de Asia Central, Hungribta (toma de sangre), Khunymuny (hemorragia nasal), Karakhalak (muerte negra)

Última actualización:
Octubre del 2009



IOWA STATE UNIVERSITY®

College of Veterinary Medicine
Iowa State University
Ames, Iowa 50011
Phone: 515.294.7189
Fax: 515.294.8259
cfsph@iastate.edu
www.cfsph.iastate.edu



INSTITUTE FOR
INTERNATIONAL
COOPERATION IN
ANIMAL BIOLOGICS

Iowa State University
College of Veterinary Medicine
www.cfsph.iastate.edu/IICAB/

Importancia

La fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (FHCC) es una enfermedad viral zoonótica que no presenta síntomas en los animales infectados, pero representa una grave amenaza para los humanos. Las infecciones en humanos comienzan con síntomas febriles no específicos, pero evolucionan a un síndrome hemorrágico grave con una elevada tasa de letalidad. Aunque el virus causal con frecuencia es transmitido por garrapatas, también se produce la transmisión animal-a-persona, y persona-a-persona. Esta enfermedad es una especial amenaza para los productores y otros trabajadores agrícolas, veterinarios, trabajadores de laboratorios y personal hospitalario.

La FHCC es una de las fiebres hemorrágicas virales más ampliamente distribuidas. Esta enfermedad se produce en gran parte de África, Medio Oriente y Asia, al igual que en varias partes de Europa. Los cambios en las condiciones climáticas pueden ampliar el rango de sus vectores garrapatas, y aumentar la incidencia de la enfermedad. El virus de la FHCC también es un potencial agente bioterrorista; figura en la lista de los Estados Unidos como un agente patógeno de prioridad, Categoría C, por los CDC/NIAD.

Etiología

La FHCC es causada por el virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (VFHCC). Este virus es miembro del gen *Nairovirus* en la familia Bunyaviridae. Pertenece al serogrupo FHCC.

Aunque los primeros estudios serológicos revelaron muy pocas diferencias entre las cepas de VFHCC, los análisis de secuencia de ácido nucleico han demostrado una amplia diversidad genética, particularmente entre los virus de diferentes regiones geográficas.

Distribución geográfica

El VFHCC está diseminado en África, Medio Oriente y Asia. También se lo ha encontrado en partes de Europa, incluso en las regiones al sur de la ex USSR (Crimea, Astracán, Rostov, Uzbekistán, Kazajstán, Tayikistán), Turquía, Bulgaria, Grecia, Albania y Kosovo, provincia de la ex Yugoslavia. La evidencia serológica limitada sugiere que VFHCC también puede producirse en partes de Hungría, Francia y Portugal. La aparición de este virus está asociada a la distribución de *Hyalomma* spp., los principales vectores garrapata.

Transmisión

Por lo general, el VFHCC circula entre animales que no presentan síntomas y garrapatas en un ciclo enzoótico. El virus se ha encontrado en al menos 31 especies de garrapatas, incluso 7 géneros de la familia Ixodidae (garrapatas duras). Aparentemente, los miembros del gen *Hyalomma* son los vectores principales. En este gen se produce la transmisión transovárica, transtadial y venérea. *Hyalomma marginatum marginatum* es particularmente importante como un vector en Europa, pero VFHCC también se encuentra en *Hyalomma anatolicum anatolicum* y otras *Hyalomma* spp. Otras garrapatas ixodoidea, incluso los miembros de los géneros *Rhipicephalus*, *Boophilus*, *Dermacentor* e *Ixodes* también pueden transmitir el virus localmente. Aunque se ha informado el VFHCC en otras familias de invertebrados, es posible que estas especies no sean vectores biológicos; el virus puede haber sido ingerido en una comida reciente con sangre. En un estudio, se informó el VFHCC a partir de la picadura de un mosquito (*Culicoides* spp.). También se lo ha encontrado en 2 especies de Argasidae (garrapatas blandas); sin embargo, las infecciones experimentales sugieren que el VFHCC no se multiplica en esta familia de garrapatas. Muchas especies de mamíferos pueden transmitir el VFHCC a garrapatas cuando están virémicos. Pequeños vertebrados, como liebres y erizos, infectados por garrapatas inmaduras, pueden ser particularmente importantes como huéspedes amplificadores. Con algunas excepciones, las aves aparentemente son refractarias a la infección; sin embargo, pueden actuar como vectores mecánicos al transportar garrapatas infectadas. Las aves migratorias pueden propagar el virus entre áreas geográficas distantes.

Los humanos se infectan a través de la piel y por ingestión. En Rusia, se sospechó de la transmisión por aerosol en algunos casos. Las fuentes de exposición comprenden ser picado por una garrapata, aplastar una garrapata infectada contra la piel, tener contacto con sangre o tejido animal, y beber leche no pasteurizada. La transmisión persona-a-persona, se produce cuando la piel o las membranas mucosas son expuestas a sangre durante hemorragias, o a tejidos durante cirugías.

El VFHCC es estable hasta 10 días en sangre conservada a 40 °C. Se ha informado una posible transmisión horizontal de una madre a su hijo.

Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo

Desinfección

El VFHCC puede inactivarse por desinfectantes, incluso hipoclorito al 1% y glutaraldehído al 2%. También se destruye por calor a 56 °C durante 30 minutos.

Infecciones en humanos

Período de incubación

El período de incubación es influenciado por la vía de exposición. Las infecciones adquiridas por picaduras de garrapatas, por lo general son aparentes después de 1 a 3 días; el período de incubación más prolongado que se ha informado por esta vía es de 9 días. La exposición a sangre o tejidos, por lo general ocasiona un período de incubación más prolongado. Las estimaciones actuales sugieren que estas infecciones son aparentes, en promedio, después de 5 a 6 días, pero se conocen períodos de incubación de hasta 13 días.

Signos clínicos

El primer signo de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo es una repentina aparición de fiebre y otros síntomas no específicos que incluyen escalofríos, intenso dolor de cabeza, mareos, fotofobia, dolor de nuca, mialgia y dolor de las articulaciones. La fiebre puede ser muy alta. También son comunes síntomas gastrointestinales, como náusea, vómito, diarrea no sanguinolenta y dolor abdominal. En algunos casos se ha informado cambio brusco del humor, confusión y agresión. También pueden ocurrir cambios cardiovasculares, como bradicardia y baja presión arterial. El estadio temprano de la enfermedad se denomina fase prehemorrágica. Es seguido, después de varios días, por la fase hemorrágica.

La fase hemorrágica se desarrolla repentinamente. Por lo general es corta; con una duración de 2 a 3 días promedio. El primer síntoma puede ser una erupción petequeal, seguida por petequias, equimosis y grandes hematomas en la piel y en las membranas mucosas. También son comunes, hematemesis, melena, epistaxis, hematuria, hemoptisis y sangrado en los lugares de venopunción. Puede producirse sangrado en otros lugares, incluso en el cerebro. En un caso, el sangrado interno simuló una apendicitis aguda. En algunos pacientes se produjo hepatitis, que pudo provocar ictericia y hepatomegalia. También puede observarse esplenomegalia. Algunos pacientes murieron por hemorragias, neumonía hemorrágica o trastornos cardiovasculares.

En pacientes que sobreviven, la recuperación comienza 10 a 20 días después de la aparición de la enfermedad. La fase de convalecencia se caracteriza por debilidad generalizada, pulso débil y taquicardia. También se han observado otros síntomas como sudoración, sequedad de la boca, dolor de cabeza, mareo, náusea, poco apetito, dificultad para respirar, polineuritis, dificultad visual, pérdida de la capacidad auditiva y pérdida de la memoria. Algunos pacientes perdieron el cabello temporalmente. En algunos países se ha informado insuficiencia hepatorenal, pero en otros, no. Por lo general la recuperación es completa pero lenta, y puede llevar hasta un año. Pueden producirse infecciones subclínicas, pero no se cree que sean comunes. También se han observado casos febriles leves sin hemorragias.

Transmisibilidad

El VFHCC está presente en sangre, líquidos corporales y tejidos de pacientes afectados; las hemorragias son una fuente importante de exposición para las demás personas, en particular familiares del enfermo y enfermeros. Se ha informado una posible transmisión horizontal de una madre a su hijo.

Pruebas de diagnóstico

La fiebre hemorrágica de Crimea-Congo puede diagnosticarse por aislamiento del VFHCC de la sangre, plasma o tejido. En la autopsia, es más probable encontrar el virus en el pulmón, hígado, bazo, médula ósea, riñón y el cerebro; puede aislarse en una variedad de células, incluso en las células SW-13, Vero, LLC-MK2 y BHK-21. Los cultivos celulares solamente pueden detectar altas concentraciones del virus, y esta técnica es más útil durante los primeros 5 días de la enfermedad. La inoculación animal en ratones recién nacidos es más sensible que el cultivo, y puede detectar el virus durante un período prolongado. El VFHCC se identifica por inmunofluorescencia indirecta o por RT-PCR. El aislamiento del virus debe llevarse a cabo en laboratorios de biocontención máxima (BSL-4).

La FHCC con frecuencia se diagnostica por RT-PCR en muestras de sangre. Esta técnica es altamente sensible. Sin embargo, debido a la variabilidad genética en las cepas, un solo conjunto de iniciadores no puede detectar todas las variantes del virus, y la mayoría de las pruebas RT-PCR se asignan para detectar variantes locales o falta de sensibilidad. Recientemente se ha publicado una prueba RT-PCR en tiempo real que puede detectar numerosas variantes. Los antígenos virales se pueden identificar con el ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) o inmunofluorescencia, pero esta prueba es menos sensible que PCR.

La FHCC también puede diagnosticarse por serología. Las pruebas pueden detectar IgM específico del virus, o un aumento en los valores IgG en sueros pareados en la fase convaleciente y aguda. La IgG e IgM pueden hallarse por lo general con la prueba de inmunofluorescencia indirecta o ELISA después de 7-9 días de enfermedad. En el pasado, para diagnosticar la FHCC se utilizaron otras pruebas serológicas, como fijación del complemento e inhibición de la hemaglutinación, pero carecían de sensibilidad. En casos mortales, por lo general los pacientes mueren sin desarrollar anticuerpos.

Tratamiento

Principalmente el tratamiento es de sostén. En algunos casos se utiliza ribavirina. Estudios observacionales en humanos y estudios en ratones infectados experimentalmente respaldan el uso de este fármaco; sin embargo, no se han publicado ensayos clínicos aleatorios en humanos. En algunos casos se ha probado la inmunoterapia pasiva con suero hiperinmune, pero el valor de estos tratamientos es controversial.

Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo

Prevención

En regiones endémicas, la prevención depende en prevenir picaduras de garrapatas infectadas y el contacto con sangre o tejido infectado.

Las medidas para evitar las picaduras de garrapatas incluyen repelentes, modificaciones del medio ambiente (cepillado, insecticidas), evitar el hábitat de las garrapatas y el control regular de prendas de vestir y piel. Deben elegirse prendas que eviten que las garrapatas se adhieran; se recomienda el uso de pantalones largos dentro de las botas y camisas mangas largas. Para controlar las garrapatas, pueden utilizarse acaricidas sobre el ganado y otros animales domésticos, especialmente antes de sacrificarlos o exportarlos.

Siempre que la piel o las membranas mucosas puedan estar expuestas a animales virémicos, debe utilizarse vestimenta protectora y guantes, en especial cuando se manipula sangre o tejidos. No se debe ingerir leche sin pasteurizar. En la carne, por lo general el VFHCC es inactivado por la acidificación post-faena. También se destruye por cocción.

Cuando se está al cuidado de personas enfermas deben cumplirse estrictas precauciones universales. Estas recomendaciones comprenden cuidados con barreras de protección, aislamiento, y el uso de guantes, batas, máscaras protectoras y gafas con protección lateral. En ocasiones, después de exposiciones de alto riesgo se ha utilizado tratamiento profiláctico con ribavirina. Se han publicado prácticas de inhumación seguras que comprenden el uso de solución de lejía líquida 1:10, como desinfectante. El personal de laboratorio debe cumplir estrictas precauciones de bioseguridad.

En la ex Unión Soviética y Bulgaria se utilizó una vacuna inactivada proveniente de cerebro de ratones. En la mayoría de los países no se dispone de vacunas.

Morbilidad y mortalidad

Los factores climáticos pueden influenciar en la cantidad de garrapatas en el medio ambiente y en la incidencia de la enfermedad. En algunos países, la FHCC tiende a ser estacional. Esta enfermedad es más común en Irán durante agosto y septiembre, y en Pakistán desde marzo hasta mayo y desde agosto a octubre.

La mayoría de los casos son el resultado de exposiciones ligadas a la profesión. La FHCC es particularmente común en productores, pastores, veterinarios, personal de mataderos y de laboratorios. Los enfermeros también están en alto riesgo, en particular después de exponerse a sangre de pacientes. Durante un brote hospitalario en un nosocomio de África del Sur, 33% del personal médico expuesto a lesiones por pinchazos con agujas contrajeron la enfermedad. Aproximadamente el 9% de los que tuvieron otra forma de contacto con sangre infectada, también desarrollaron FHCC. En el resto de la población, las actividades que incrementan la exposición a garrapatas, como actividades al aire libre, entre ellas campamentos, incrementan el riesgo de infección.

La tasa de letalidad promedio es de 30-50%, pero en varios brotes se han informado índices de mortalidad del 10% al 80%. El índice de mortalidad por lo general es más alto en infecciones hospitalarias que después de picaduras de garrapatas; esto puede estar relacionado a la dosis del virus.

Aparentemente, la ubicación geográfica también influye en el índice de mortalidad. En particular se han informado altos índices de mortalidad en algunos brotes en los Emiratos Árabes Unidos (73%) y en China (80%). Se han sugerido diferencias geográficas en la virulencia viral, pero no está comprobado. El índice de mortalidad también puede estar influido por la disponibilidad de rigurosos tratamientos de sostén en los hospitales del área.

Infecciones en animales

Especies afectadas

El VFHCC puede encontrarse en muchas especies de mamíferos salvajes y domésticos, incluso en pequeños animales que sirven de huéspedes para las garrapatas inmaduras, y grandes herbívoros que actúan como huéspedes para las garrapatas maduras. El VFHCC ha sido aislado de una cantidad de especies, incluso ganado bovino, ovejas, cabras, liebres, erizos, perros y ratones (*Mastomys* spp.). Se han informado anticuerpos en caballos, asnos, cerdos, rinocerontes, jirafas, búfalos y otras especies mamíferas. La mayoría de las especies de aves son seronegativas y se cree que son resistentes a la infección; sin embargo, se pueden hallar anticuerpos en avestruces, y, este animal se vuelve virémico después de la inoculación experimental. También se informó baja viremia del VFHCC en gallinas de guinea azul infectadas experimentalmente (*Numidia meleagris*), y se informaron anticuerpos en una urraca. Un cálao de pico rojo y un estornino brillante se convirtieron en seropositivos después de una infección experimental, pero no se produjo viremia. Aunque las garrapatas *Hyalomma anatolicum* inmaduras a veces se alimentan en reptiles, los anticuerpos para el VFHCC solamente ha sido informado desde un reptil, una tortuga de Tadjikistan.

Período de incubación / Signos clínicos

Las infecciones por el VFHCC son asintomáticas en animales distintos a roedores neonatos inoculados experimentalmente (ratones de laboratorio, ratas y hámsters sirios). El único síntoma en ovejas y ganado bovino infectado experimentalmente fue temperatura corporal levemente elevada y transitoria.

Transmisibilidad

Los mamíferos se convierten en virémicos y pueden transmitir el VFHCC en su sangre y tejidos. Los rumiantes domésticos, tales como el ganado bovino, las ovejas y las cabras son virémicos por una semana después de la infección experimental. La mayoría de las especies de aves aparentemente son resistentes a la infección, pero en avestruces, el VFHCC se puede hallar en sangre durante 1 a 4

Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo

días, y en órganos viscerales hasta 5 días después de la infección experimental.

Lesiones post mortem

No se han informado lesiones, excepto en roedores neonatos.

Pruebas de diagnóstico

La serología puede identificar animales que han sido infectados o expuestos al VFHCC. Una prueba ELISA IgG puede detectar anticuerpos por el resto de la vida del animal; otras pruebas, incluso la fijación del complemento y la prueba de inmunofluorescencia indirecta, generalmente detectan anticuerpos por períodos más breves. La viremia puede reconocerse mediante el aislamiento del virus y otras técnicas (Ver la sección “Pruebas de diagnóstico” en Infecciones en humanos), pero estas pruebas no se utilizan desde el punto de vista de un diagnóstico.

Prevención

Para controlar las garrapatas, pueden utilizarse acaricidas en los animales, especialmente antes de sacrificarlos o exportarlos. Se han producido brotes en humanos después de la exposición a avestruces infectados durante el sacrificio; aparentemente estas infecciones pueden evitarse manteniendo las aves libres de garrapatas durante 14 días antes de sacrificarlas. En algunos países, las avestruces son sometidas a un período de cuarentena de 30 días previos al sacrificio en las instalaciones de exportación.

Morbilidad y mortalidad

Los herbívoros grandes tienen la seroprevalencia más altas del VFHCC. En algunos estudios se han informado índices de seroprevalencia de 13 a 36%, mientras que otros estudios sugieren que más del 50% del ganado adulto en regiones endémicas tiene anticuerpos. Los animales portadores del VFHCC no presentan síntomas. Las muertes ocurren en roedores neonatos.

Recursos de internet

Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

<http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/cCHF.htm>

Medical Microbiology

<http://www.gsbs.utmb.edu/microbook>

Public Health Agency of Canada. Material Safety

Data Sheets

<http://www.phac-aspc.gc.ca/msds-ftss/index.html>

The Merck Manual

<http://www.merck.com/pubs/mmanual/>

The Merck Veterinary Manual

<http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp>

World Health Organization. Crimean-Congo Haemorrhagic Fever Fact Sheet

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs208/en/>

Referencias

Acha PN, Szyfres B [Pan American Health Organization (PAHO)]. Zoonoses and communicable diseases common to man and animals. Volume 2. Chlamydioses, rickettsioses, and viroses. 3rd ed. Washington DC: PAHO; 2003. Scientific and Technical Publication No. 580. Crimean-Congo hemorrhagic fever; p. 88-93.

Centers for Disease Control and Prevention Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Crimean-Congo hemorrhagic fever. CDC; 2005 Aug. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/cCHF.htm>. Accessed 28 Jul 2007.

Charrel RN, Attoui H, Butenko AM, Clegg JC, Deubel V, Frolova TV, Gould EA, Gritsun TS, Heinz FX, Labuda M, Lashkevich VA, Loktev V, Lundkvist A, Lvov DV, Mandl CW, Niedrig M, Papa A, Petrov VS, Plyusnin A, Randolph S, Suss J, Zlobin VI, de Lamballerie X. Tick-borne virus diseases of human interest in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10:1040-55.

Ergonul O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:203-14.

Flick R, Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Curr Mol Med.* 2005;5:753-60.

Kahn CM, Line S, editors. The Merck veterinary manual [online]. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co; 2003. Crimean-Congo hemorrhagic fever: Available at: <http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp?cfile=htm/bc/55200.htm>. Accessed 28 Jul 2007.

Mardani M, Keshtkar-Jahromi M. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Arch Iran Med.* 2007;10:204-14.

Ministry of Health [MoH]-Government of Pakistan, National Institute of Health [NIH], Islamabad, and World Health Organization [WHO]. Guidelines for Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) [online]. MoH, NIH, WHO; 2005 Dec. Available at: http://www.whopak.org/pdf/guidelines_for_CCHF.pdf.

Public Health Agency of Canada. Material Safety Data Sheet – Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. Office of Laboratory Security; 2000 Feb. Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/msds-ftss/msds46e-eng.php>. Accessed 28 Jul 2007.

Shope RE. Bunyaviruses [online]. In Baron S, editor. *Medical microbiology*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1996. Available at: <http://www.gsbs.utmb.edu/microbook/ch056.htm>. Accessed 28 Jul 2007.

Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res.* 2004;64:145-60.

Wölfel R, Paweska JT, Petersen N, Grobbelaar AA, Leman PA, Hewson R, Georges-Courbot M-C, Papa A, Günther S, Drosten C. Virus detection and monitoring of viral load in Crimean-Congo hemorrhagic fever virus patients. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(7):1097-1100

Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo

World Health Organization [WHO]. Crimean-Congo haemorrhagic fever [online]. WHO information fact sheet no. 208. WHO; 2001 Nov. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs208/en/>. Accessed 28 Jul 2007.