

INFORME TECNICO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INFECTOLOGIA PEDIATRICA DE LA ASOCIACION ESPAÑOLA DE PEDIATRIA (SEIP-AEP) SOBRE LA FIEBRE HEMORRÁGICA POR EL VIRUS DE CRIMEA CONGO.

María José Mellado Peña, Milagros García López y Cristina Calvo Rey; en representación del Grupo de Expertos de Enfermedades Importadas de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica de la Asociación Española de Pediatría (SEIP-AEP).

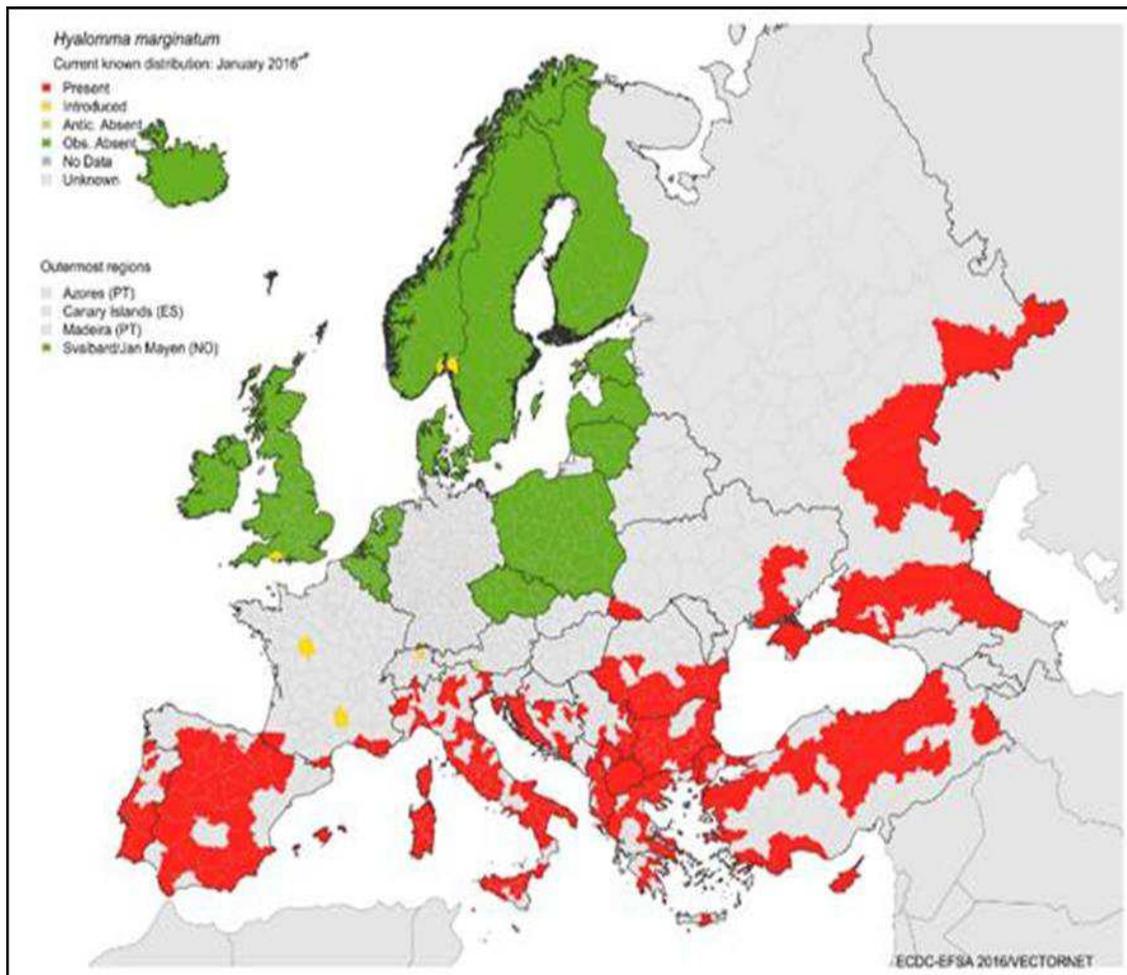
Servicio de Pediatría Hospitalaria, Enfermedades Infecciosas y Tropicales
Centro de Referencia (CSUR) de Enfermedades Tropicales Importadas Adultos y Niños.
Hospital Universitario La Paz- Hospital Carlos III. Madrid

EPIDEMIOLOGIA

La fiebre hemorrágica de Crimea Congo, denominada así por las dos zonas geográficas donde se describió inicialmente, es una enfermedad febril y a veces hemorrágica que puede ser fatal hasta en un 40% de casos. El agente causal es un virus RNA (género *Nairovirus*, familia *Bunyaviridae*), y se considera una arbovirosis, ya que es transmitida por artrópodos que actúan como vectores, garrapatas, la más frecuente *Hyalomma marginatum*. Los reservorios son las garrapatas y los roedores, pero los grandes mamíferos salvajes y domésticos (vacas, cabras, ovejas, ciervos) y algunas aves como avestruces, actúan como huéspedes y son necesarios para que exista una población importante de garrapatas que transmita la enfermedad. Además de la picadura de la garrapata, la infección puede contraerse por contacto con carne contaminada típico de las matanzas (veterinarios, matarifes, cazadores), por la ingesta de leche fresca de animales infectados y por la manipulación de materiales y fluidos biológicos contaminados de enfermos como sangre, vómitos o heces.

Las aves migratorias son las responsables de diseminar geográficamente la infección y, después del dengue, es la arbovirosis con mayor presencia. Esta garrapata se encuentra ampliamente distribuida en los países situados por debajo de los 50º de latitud norte, que incluye España; siendo más frecuente en el norte de África, Asia y sur y este de Europa. La enfermedad es endémica en África, los Balcanes, Oriente Medio y Asia. La enfermedad afecta a todos los grupos etarios aunque es menos prevalente en niños. La distribución geográfica de la fiebre de Crimea Congo, coincide con la de las garrapatas de la especie *H. marginatum*, el principal vector de la enfermedad en Europa. Esta especie se ha encontrado en Albania, Bosnia y Herzegovina, Bulgaria, Croacia, Chipre, Francia, Grecia, Italia, Kosovo, Macedonia, Moldavia, Montenegro, Portugal, Rumania, Rusia, Serbia, España, Turquía y Ucrania. También se ha detectado *H. marginatum* de forma esporádica en animales, aves migratorias y humanos en Alemania, Hungría, Rusia, Finlandia, Holanda y Reino Unido sin existir en estas áreas poblaciones establecidas del vector.

En España, desde 2010 se había detectado circulación del virus Crimea Congo en garrapatas analizadas en la provincia de Cáceres. El 17 de agosto 2016 se presentó un primer caso en la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM); se trataba de un varón adulto que tres días antes, tras un paseo campestre en la provincia de Ávila, a más de 200 km del único foco conocido, encontró una garrapata no adherida en una pierna y comienza a los 3 días con fiebre alta, diarrea, citolisis hepática y trombopenia, falleciendo por Insuficiencia hepática a los 8 días. El 27 de agosto, debuta con síntomas un segundo caso, una enfermera que atendió en el hospital al caso inicial que ha evolucionado a trombopenia y afectación hepática y que permanece ingresada. El 1 de septiembre se confirman los dos casos como fiebre hemorrágica por el virus de Crimea-Congo. Se han adoptado medidas de control del caso y de los contactos.



Distribución de *Hyalomma marginatum* en Europa. Fuente: ECDC, julio 2016:

CLINICA

Más del 50% de las picaduras de garrapatas pasan inadvertidas y a pesar de estar infectadas por el virus Crimea Congo pueden autolimitarse y no producir enfermedad sintomática, que sólo se desarrolla en el 20% de casos. Tras la picadura el periodo de incubación se estima en 3-7 días, seguido de una semana de periodo pre-hemorrágico, caracterizada por un descenso de las plaquetas, de los leucocitos y citolisis hepática y pasando posteriormente al periodo hemorrágico de mayor gravedad, de 3 días de duración, con aparición de petequias, equimosis, sangrado, disminución del nivel de conciencia y en ocasiones fallo multiorgánico y muerte. Si el paciente sobrevive entra en el periodo de convalecencia de unos 7-10 días, según las complicaciones.

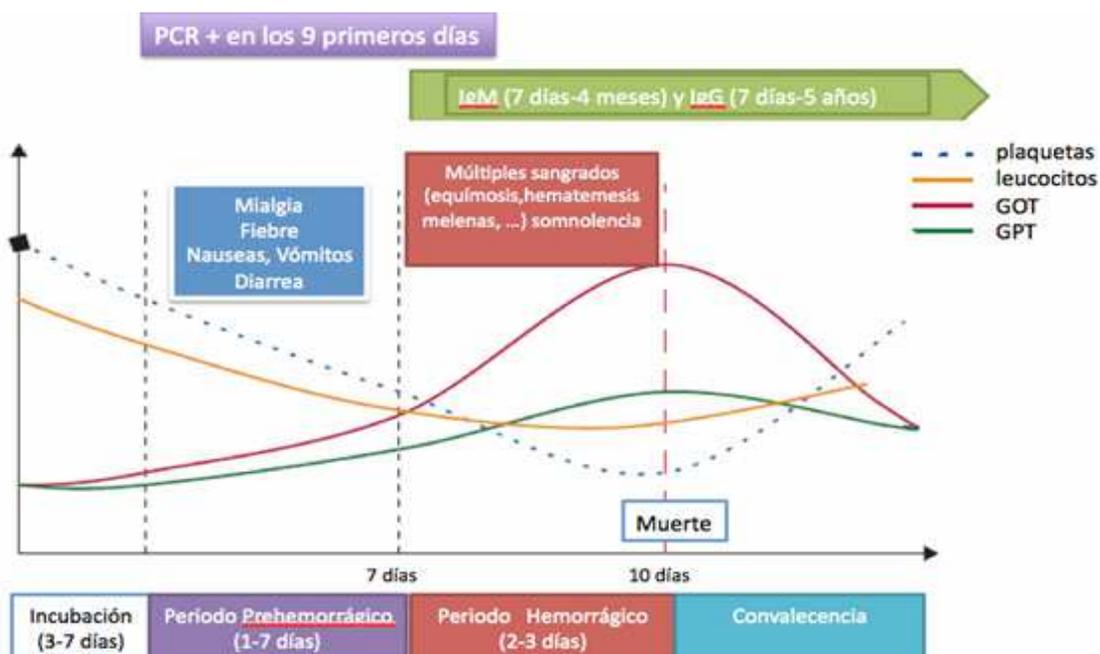
El virus causa graves brotes de fiebre hemorrágica viral, que debuta de forma brusca con fiebre, cefalea, malestar, mialgias, odinofagia, mareos, conjuntivitis, fotofobia, dolor abdominal, náuseas, vómitos y se asocia a una hepatitis y trombopenia; los pacientes más graves pueden evolucionar a un síndrome hemofagocítico reactivo y a una coagulación intravascular diseminada (CID), secundario a liberación de citoquinas, disfunción hepática severa y daño endotelial por el propio virus y evolucionar a insuficiencia hepática y algunos a deterioro renal y pulmonar con tasas de letalidad muy dispares que se sitúan entre el 10-40%, aunque algunas series hablan hasta del 90% de mortalidad, que sería menor en niños según las series pediátricas publicadas.

Existe escasa bibliografía pediátrica. Un estudio realizado en Turquía en 2008 con 31 casos pediátricos con edad media de 9,5 años, diagnosticados por Ac IgM o PCR positiva, referían el 87% antecedente de mordedura de garrapata. Todos presentaron fiebre y faringoamigdalitis como síntomas prevalentes, asociados más frecuentemente con: malestar, cefalea, mialgias, náuseas, vómitos, diarrea y rash; con niveles medios de AST de 116U/L y ALT 61 U/L, plaquetas 125.000/mm³, con el nivel más bajo en 23.000/mm³, media de leucocitos 2.353/mm³ y el valor más elevado de LDH 861IU/L. No hubo casos fatales; intuyendo así un curso clínico más benigno en niños que en adultos.

Un estudio pediátrico en el área del mar negro con mayor número de casos, 54 niños estudiados entre 2008-2011, recoge como síntomas principales: 98% Fiebre; 59% vómitos; 39% cefalea, 39% náuseas; 22% diarrea; 22% dolor abdominal; 22% sangrado y rash en el 20%. Encuentra trombocitopenia en 74%, AST/ALT elevadas en 61%/29%, leucopenia en 57%, aumento de CPK en 33%, y prolongación del tiempo de protrombina en 28%. Se administró rivabirina en 39 niños de los cuales 18 (33%) presentaron bradicardia. Sólo un niño fallece.

DIAGNOSTICO

Se orienta por la sospecha epidemiológica del antecedente de la picadura de garrapata y la clínica, y se confirma los primeros días de la enfermedad por PCR- ARN del virus en muestras de sangre o tejidos, que es la técnica de elección por su sensibilidad y especificidad. Puede también diagnosticarse mediante la determinación de anticuerpos, en centros especializados. La Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica publica en su página Web (www.seimc.org) una puesta al día reciente en la que incluyen este gráfico que detalla claramente el síndrome clínico y las pruebas de laboratorio.



Tomado de JA Oteo "Recomendaciones SEIMC: Conocimientos básicos sobre la Fiebre de Crimea-Congo". www.seimc.org

DEFINICION DE CASO

Criterio clínico

Paciente que presenta:
Fiebre repentina **O** Síntomas compatibles con la FHCC

Y

Al menos uno de los tres siguientes:

- Manifestaciones hemorrágicas sugestivas de FHCC, una vez descartada cualquier causa predisponente a diátesis hemorrágica
- Trombocitopenia (<150.000 plaquetas/mm³)
- Leucopenia (< 4000 leucocitos/mm³)

Criterio epidemiológico

Al menos uno de las siguientes antecedentes:

- Picadura o sospecha de picadura por garrapata en los 9 días previos al comienzo de la fiebre.
- Contacto con los fluidos corporales/muestras biológicas de un caso confirmado en las dos semanas previas al inicio de síntomas.
- Contacto con material contaminado en las dos semanas previas al inicio de síntomas.
- Exposición, en el ámbito profesional o en actividades de caza, a excretas, sangre, tejidos o fluidos corporales de animales infectados en las dos semanas previas al inicio de síntomas.

Criterio de laboratorio (CNM):

Al menos uno de los siguientes:

- Aislamiento y caracterización de virus de FHCC en muestra clínica.
- Detección de secuencias de ácido nucleico viral en muestra clínica y genotipado.
- Detección de anticuerpos específicos, IgM o seroconversión IgG.
- Detección de antígenos virales.

El diagnóstico de laboratorio se hará en el laboratorio de referencia del Centro Nacional de Microbiología (CNM). El envío de las muestras se realizará utilizando las medidas de seguridad para mercancías de tipo A.

La prueba que se realizará en el CNM para el diagnóstico será la detección de ácido nucleico mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se enviarán 5 ml. de sangre o suero en un tubo de plástico.

El envío de muestras debe ser autorizado por la autoridad de Salud Pública.

CLASIFICACION DE LOS CASOS

Caso sospechoso: No procede

Caso probable: Persona que cumple el criterio clínico y el epidemiológico

Caso confirmado: Persona que cumple el criterio de laboratorio de confirmación

Se considerará **caso en investigación** cualquiera que cumpla criterios de caso probable.

Ante un caso en investigación en el que el criterio epidemiológico sea la picadura de una garrapata, es fundamental el diagnóstico diferencial con otras enfermedades transmitidas por garrapatas presentes en España: fiebre botonosa mediterránea, enfermedad de Lyme, fiebre recurrente y Debonel/Tibola. Otras enfermedades como la tularemia y la fiebre Q también pueden transmitirse por garrapatas, si bien ese no es el mecanismo más frecuente de transmisión.

Se considerará **caso descartado** a un caso en investigación con resultados negativos a las pruebas de laboratorio. Teniendo en cuenta lo siguiente:

- Si se tomó una muestra en las primeras 48 horas del inicio de síntomas y fueron negativas, se recomienda recoger una segunda muestra a las 72 horas del inicio de síntomas.
- Si se trata de un caso en investigación con una exposición de alto riesgo, y la primera muestra ha sido negativa, después de la revisión efectuada por Salud Pública, se puede recomendar recoger una segunda muestra con una separación de 24 horas tras la primera, aunque hayan transcurrido más de 72 horas desde el inicio de los síntomas.
- En cualquier caso, si existen dudas entre el resultado diagnóstico y la actitud a seguir, se discutirá la situación de cada caso de manera individual y se establecerá un consenso entre el área clínica, el área diagnóstica y la autoridad sanitaria de salud pública.

Se considerará **caso importado** aquel que ha estado durante el máximo del período de incubación (9 días si es por picadura de garrapatas y 13 días por contacto con sangre o tejidos infectados) en un país endémico, excepto cuando exista algún vínculo epidemiológico con España.

PREVENCIÓN

La prevención más eficaz es evitar la picadura de la garrapata. Los animales que están parasitados por las garrapatas se encuentran en zonas rurales, en las que hay tanto animales silvestres como ganado, pero también las garrapatas se pueden encontrar en las hierbas altas y desde ahí pasar al hombre y producir la mordedura. En animales es difícil prevenir la infección debido a que tanto el ciclo garrapata-animal-garrapata como la infección de los animales domésticos suelen pasar desapercibidos. Además, las garrapatas vectores son numerosas y están muy extendidas; podrían combatirse con acaricidas, aunque sólo es una opción viable en las instalaciones ganaderas bien gestionadas.

En las áreas endémicas, se deben evitar los paseos por las zonas con mayor presencia de garrapatas especialmente en primavera-verano y comienzo de otoño y utilizar protección para evitar la picadura de garrapata:

1) Uso de repelente específicos:

- Mayores de 2 años se recomienda DEET al 45 – 50% (Relec extraforte o Goibi extrem)
- Menores de 2 años, en los que no puede utilizarse repelentes potentes con seguridad, se extremará el cuidado con los bebés y se deben evitar paseos en zonas boscosas o contacto con animales que puedan tener garrapatas.

2) Ropa adecuada: Manga larga y pantalón largo introducido en el calcetín o en el calzado. Colores claros para detectar fácilmente la garrapata adherida a la ropa. Impregnar la ropa con soluciones de permetrina. No sentarse en el suelo de los bosques

3) Al volver de un paseo por el campo, es recomendable revisar el cuerpo y la ropa en busca de las posibles garrapatas adheridas. En ocasiones es necesario que transcurran horas desde la picadura de la garrapata para que se transmitan los agentes patógenos. Por tanto si encontramos una garrapata y la retiramos correctamente y lo antes posible, podemos evitar la transmisión. La extracción segura de la garrapata se realiza mediante unas pinzas con las que se ejercerá una tracción suave y mantenida (sujetando por el cuerpo, entre la cabeza y las patas) hasta que se desprendan, protegiéndose de posible salpicadura del propio cuerpo de la garrapata al desprenderla. No se deben manipular, ni aplicar aceite, ni calentar o rociar con ningún líquido.

Existe una vacuna comercializada en Bulgaria desde 1974, que produce anticuerpos neutralizantes y que se administra a militares, personal sanitario, ganaderos y población en áreas endémicas. No está aprobada en el resto de países. Hay una vacuna conjugada en desarrollo. No hay recomendaciones con evidencia demostrada de uso de antivirales como profilaxis de esta enfermedad.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico salvo las medidas de soporte en un centro hospitalario, encaminadas a controlar las complicaciones. Esto puede incluir las transfusiones de hemoderivados cuando sean necesarias (plasma fresco, plaquetas o concentrados de hematíes). Es recomendable mantener la cifra de plaquetas por encima de $50.000 /\text{mm}^3$, ya que la trombocitopenia es el principal factor de riesgo. Se deben evitar los antiinflamatorios no esteroideos. Aunque algunos estudios apoyan el uso de la ribavirina, su eficacia no se ha demostrado ni en niños ni en adultos. Los estudios que avalan el uso de ribavirina no tienen un adecuado diseño y pueden estar sesgados. Estudios realizados en países con alta endemia de Fiebre de Crimea Congo, como Turquía, han comprobado que 126 pacientes tratados con ribavirina oral, no tuvieron una reducción de la mortalidad respecto a los 92 no tratados, e incluso la ribavirina pudo contribuir al desarrollo de fallo hepático en los pacientes más graves, posiblemente debido a una susceptibilidad especial en algunos de estos enfermos. Un metanálisis reciente también considera que el tratamiento con ribavirina no ha demostrado una clara eficacia, ni en términos de disminución de la mortalidad ni en la disminución de la estancia hospitalaria, ni en una menor necesidad de hemoderivados.

Algunos casos publicados han sido tratados con interferón tipo I pero no hay suficiente evidencia que permita recomendarlo. El uso de inmunoglobulinas con anticuerpos de pacientes

recuperados de la enfermedad se ha demostrado eficaz en algunos casos. No existe evidencia para el uso de gammaglobulinas, corticoides o plasmaféresis. Son necesarios estudios randomizados para valorar la real utilidad de la ribavirina y del resto de los tratamientos descritos.

Es recomendable descartar la infección o co-infección por otros agentes transmitidos por garrapatas, como *Rickettsia*, que pueden agravar el cuadro clínico y para los que sí tenemos tratamientos disponibles como doxiciclina.

Los tratamientos de la Enfermedad de Fiebre de Crimen-Congo descritos en niños, se basan igualmente en medidas generales de soporte; siendo el principal indicador de riesgo la trombopenia. Existen algunos trabajos documentados de tratamiento eficaz en niños:

- La metilprednisolona ha sido utilizada a alta dosis durante 5 días por algunos autores, con remisión de la fiebre, aumento de las plaquetas en las primeras 24 horas y disminución del sangrado visceral y de la necesidad de administrar productos sanguíneos.

- La asociación de altas dosis de metilprednisolona dirigida a suprimir la activación de los macrófagos, más inmunoglobulina intravenosa para revertir la trombopenia severa y plasma fresco congelado para tratar la CID, se han utilizado con buena respuesta y desaparición de la fiebre en un tiempo medio de 2 días, con aumento de los leucocitos e incremento de plaquetas y descenso del dímero D; por lo que esta asociación podría ser eficaz durante el periodo hemorrágico de la enfermedad por fiebre de Crimea-Congo.

RECOMENDACIONES ANTE LA ALERTA DE FIEBRE CRIMEA CONGO EN NIÑOS 2016

El hallazgo repetido del Virus de la fiebre de Crimea Congo desde 2010 en garrapatas en una zona de Extremadura y la detección en septiembre de 2016 de un caso humano infectado tras exposición a una garrapata y un segundo caso de infección en un sanitario tras contacto estrecho con el caso anterior en Madrid, ha hecho actualizar la evaluación de riesgo al Ministerio de Sanidad y Política Social. Las autoridades concluyen:

En España, el principal vector implicado en la transmisión del virus de la fiebre de Crimea Congo se halla distribuido ampliamente en el territorio nacional y las condiciones ecológicas y climáticas son favorables para su proliferación y para el contacto con sus hospedadores, aunque el riesgo de aparición de casos de enfermedad Crimea Congo para nuestro país continúa siendo bajo

La probabilidad de infección para las personas viene determinada por la probabilidad de exposición a las garrapatas infectadas y en menor medida por sangre o tejido de animales infectados. Existe también riesgo de transmisión de persona a persona por contacto directo a través de la exposición de la piel o membranas mucosas a sangre, líquidos corporales y tejidos de pacientes afectados.

La aparición de un caso humano autóctono de la enfermedad en España pone en evidencia la necesidad de estudiar la presencia del virus en el vector y en los hospedadores implicados, especialmente en las zonas de riesgo identificadas.

La detección de un caso humano por transmisión nosocomial pone de manifiesto la importancia de la detección precoz y la necesidad de implementar las medidas de prevención y control adecuadas en la atención de cualquier caso sospechoso de fiebre hemorrágica.

En este escenario, la probabilidad de infección en humanos en España se estima baja. Sin embargo, no puede descartarse que aparezca algún caso autóctono más. Los dos casos detectados en España en septiembre no suponen un riesgo de salud pública ya que todos los contactos han sido identificados y se encuentran en seguimiento y la enferma permanece ingresada en una unidad de alto aislamiento donde se están aplicando las medidas de protección necesarias.

Ante la situación de alarma social creada, el Grupo de Expertos Pediátrico en Alertas Infecciosas de la SEIP-AEP, ha elaborado este documento con el objetivo de informar a los pediatras y de recomendar:

- 1.- Seguir estrictamente las recomendaciones del apartado de prevención.
- 2.- En caso de contacto con garrapata o picadura, acudir a la Unidad Pediátrica de Referencia que en cada CCA esté establecida.
- 3.- Cuando se detecte un caso probable de FHCC los profesionales sanitarios lo comunicarán de forma urgente Salud Pública; de 8:00 a 15:00 horas a los Servicios de Salud Pública de Área y durante las tardes, noches, fines de semana y festivos al Sistema de Alerta Rápida en Salud Pública (SARSP) llamando al 061.

BIBLIOGRAFIA

Ascioglu S, Leblebicioglu H, Vahaboglu H, Chan A. Ribavirin for patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemoter* 2011; 66: 1215-1222.

Belet N, Top A, Terzi O, Arslan HN, Baysal K, Sensoy G. Evaluation of children with Crimean-Congo hemorrhagic fever in the central Blacksea region. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Aug; 33(8):e194-7. doi: 10.1097/INF.0000000000000281.

Comunidad de Madrid. Portal Salud. Fiebre hemorrágica de Crimea Congo. Protocolo para el seguimiento de los contactos e información dirigida a la población general sobre la FHCC y sobre la prevención de picaduras de garrapatas.
http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1354608816654&language=es&pagename=PortalSalud/Page/PTSA_pintarContenidoFinal&vest=1161769240369

Comunidad de Madrid. Protocolo de Vigilancia de la Fiebre Hemorrágica por virus Crimea-Congo adaptado a la CAM. Consensuado por las Ponencias de Vigilancia Epidemiológica y Alertas Pendiente de aprobación por la Comisión de Salud Pública. Versión 9 septiembre 2016.
http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1354608816654&language=es&pagename=PortalSalud/Page/PTSA_pintarContenidoFinal&vest=1161769240369

Dilber E, Cakir M, Erduran E, Koksal I, Bahat E, Mutlu M, Celtik AY, Okten A. High-dose methylprednisolone in children with Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Trop Doct*. 2010 Jan;40(1):27-30. doi: 10.1258/td.2009.090069.

Dirección General de Salud Pública. Servicio de Epidemiología. Nota INFORMATIVA SOBRE CASOS DE FIEBRE HEMORRÁGICA POR EL VIRUS DE CRIMEA-CONGO. Boletín de Informe Epidemiológico Semanal de la Comunidad de Madrid. Semana 35. Septiembre 2016.
<https://saluda.salud.madrid.org/SaludPublica/Epidemiologia/Paginas/InformeEpidemiologicoSemanal.aspx>

ECDC. ECDC Epidemiological annual report 2016 [Internet]. 2016. Available from: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/emerging_and_vector-borne_diseases/tick_borne_diseases/crimean_congo/Pages/Annual-epidemiological-report-2016.aspx#sthash.3C27X5Ag.dpuf

Eladi N, Bodur J, Ascioglu S, Celikbas A, Ozkurt A, Vahaboglu H et al. Efficacy of oral ribavirin treatment in Crimean-Congo Haemorrhagic fever: a quasi-experimental study from Turkey. *J Infect* 2009; 58: 230-44.

Ergonul O. Treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Research* 2008;78:125-31

Erduran E, Bahadir A, Palanci N, Gedik Y. The treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever with high-dose methylprednisolone, intravenous immunoglobulin, and fresh frozen plasma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013 Jan;35(1):e19-24. doi: 10.1097/MPH.0b013e3182706444.

European Centre for Disease Prevention and Control. Crimean Congo haemorrhagic fever. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/emerging_and_vector-borne_diseases/tick_borne_diseases/crimean_congo/pages/index.aspx

Leblebicioglu H. Crimean-Congo hemorrhagic fever. Up to date. 21 Jun, 2016.

Mardani M, Rahnavardi M, Sharifi-Mood B. Current treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in children. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010 Aug;8(8):911-8. doi: 10.1586/eri.10.67.

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe de situación y evaluación del riesgo de transmisión de FHCC en España; 6 Septiembre 2016
<http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/analisisituacion/doc/crimeaCongo.pdf>

Organización Mundial de la Salud. Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs208/es/>

Oteo JA. "Recomendaciones de la SEIMC. Conocimientos básicos sobre la Fiebre de Crimea-Congo". www.seimc.org/documentoscientificos.php?mn_MP=3&mn

Tezer H, Sucakli IA, Sayli TR, Celikel E, Yakut I, Kara A, Tunc B, Ergonul O. Crimean-Congo hemorrhagic fever in children. *J Clin Virol* 2010 Jul;48(3):184-6. doi: 10.1016/j.jcv.2010.04.001. Epub 2010 May 4.