



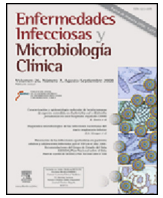
Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Revisión

Manejo terapéutico de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo

Fernando de la Calle-Prieto*, Alejandro Martín-Quirós, Elena Trigo, Marta Mora-Rillo, Marta Arsuaga, Marta Díaz-Menéndez y José Ramón Arribas

Unidad de Aislamiento de Alto Nivel, Hospital La Paz-Carlos III, Idipaz, Madrid, España



INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de febrero de 2017
Modificado el 25 de abril de 2017
Aceptado el 26 de abril de 2017
On-line el 29 de junio de 2017

Palabras clave:

Virus
Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo
Terapéutica
Antiviral

Keywords:

Viruses
Crimean-Congo haemorrhagic fever
Therapeutics
Antiviral agents

R E S U M E N

La fiebre hemorrágica de Crimea-Congo afecta a más de 30 países de África, Asia, Europa oriental y Oriente Medio, con una creciente incidencia durante los últimos años, especialmente en Europa. Sin un tratamiento específico eficaz, las medidas terapéuticas de soporte son fundamentales, así como disponer de un centro con los medios adecuados para garantizar la seguridad de los trabajadores. La monitorización analítica es esencial para el manejo de la trombocitopenia, la coagulopatía grave o el fallo hepático. La atención a los pacientes con fiebre hemorrágica de Crimea-Congo debe llevarse a cabo en Unidades de Aislamiento de Alto Nivel, capaces de aplicar procedimientos de biocontención que eviten la transmisión nosocomial a través de fluidos infectados o accidentes con material contaminado. En caso de exposiciones de alto riesgo podría plantearse la administración precoz de ribavirina.

© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Therapeutic management of Crimean-Congo haemorrhagic fever

A B S T R A C T

Crimean-Congo haemorrhagic fever has been reported in more than 30 countries in Africa, Asia, the Middle East and Eastern Europe, with an increasing incidence in recent years, especially in Europe. Because no specific treatments have demonstrated efficacy, supportive treatment is essential, as well as the provision of a centre with the appropriate means to guarantee the safety of its healthcare professionals. Laboratory monitoring of thrombocytopenia, severe coagulopathy or liver failure is of critical importance. Patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever should be admitted to High Level Isolation Units where appropriate biocontainment procedures can prevent nosocomial transmission through infected fluids or accidents with contaminated material. In case of high-risk exposures, early administration of ribavirin should be considered.

© 2017 Published by Elsevier España, S.L.U.

Introducción

El virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (FHCC) presenta una amplia distribución a nivel mundial^{1,2}. En 2010 se identificaron en Extremadura garrapatas del género *Hyalomma* infectadas con virus de la FHCC, cuyo linaje coincidía con cepas del virus procedentes de Mauritania y Senegal³. Sin embargo hasta el diagnóstico de los dos primeros casos de FHCC en agosto de 2016

en España⁴, no se habían descrito casos humanos de adquisición autóctona en Europa Occidental⁵.

El virus de la FHCC pertenece a la familia *Bunyaviridae*, género *Nairovirus*. Sus principales vectores son las garrapatas del género *Hyalomma*¹. Diferentes animales, tanto domésticos como salvajes, actúan como reservorios del virus (gatos, ovejas, cabras, caballos, burros, cerdos, liebres, erizos, etc.)⁶. El ganado es uno de los hospedadores más relevantes. El ser humano puede infectarse tanto por la picadura de garrapata como por manipulación directa de carne o fluidos infectados⁶. La transmisión nosocomial está descrita en personal sanitario que sufre pinchazos accidentales o exposición no protegida a sangre, fluidos corporales o aerosoles de pacientes diagnosticados de FHCC^{6,7}. También se han

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: fcalle.prieto@salud.madrid.org (F. de la Calle-Prieto).

descrito contagios en trabajadores sanitarios que participaban en la asistencia de enfermos sin haberse identificado la vía exacta de transmisión (en algunos artículos estos contagios sin fuente clara suponen hasta el 10-15% de los casos nosocomiales)⁷⁻⁹.

El espectro de gravedad de la FHCC es muy variable. Estudios de seroprevalencia en zonas endémicas sugieren que hasta un 80% de los casos son asintomáticos^{6,10}. Clásicamente la evolución clínica de la FHCC se ha dividido en cuatro periodos: incubación, fase prehemorrágica, fase hemorrágica y convalecencia^{6,11}. La mortalidad descrita oscila entre el 3 y el 30%, dependiendo del brote estudiado, ocasionada fundamentalmente por hepatitis fulminante, trombocitopenia y sangrado masivo^{6,10,12}. En Turquía desde que se describieron los primeros casos en 2002, se han comunicado más de 9.700 casos con una mortalidad, estable a lo largo de los años, de aproximadamente el 5%¹³.

El virus de la FHCC se clasifica como patógeno tipo 4¹⁴ con capacidad de transmisión interpersonal. Se recomienda que el manejo de pacientes con sospecha o confirmación diagnóstica de FHCC se realice empleando precauciones estrictas de contacto, aislando al paciente en una habitación individual y preferiblemente con una vía de entrada distinta a la de salida. El aislamiento del virus se realizará en laboratorios de alta contención de nivel 4 de bioseguridad y el manejo de los pacientes con FHCC en Unidades de Aislamiento de Alto Nivel^{14,15}.

Es fundamental el tratamiento de soporte, ya que no existe un tratamiento etiológico específico eficaz. En los casos más graves se recomienda el uso de ribavirina a dosis altas, si bien su empleo es controvertido al no existir estudios concluyentes que hayan demostrado su eficacia. Otros tratamientos, como el suero hiperinmune obtenido de pacientes convalecientes, no han demostrado su utilidad. Tampoco se dispone de vacunas de eficacia y seguridad probadas en humanos².

Medidas de protección en el ámbito hospitalario frente a la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo

El virus de la FHCC es un patógeno tipo 4 transmisible y capaz de producir brotes nosocomiales con una alta tasa de mortalidad⁷. El contacto con material y fluidos contaminados, con el sangrado proveniente del tracto digestivo, las punciones accidentales o las intervenciones quirúrgicas en pacientes cuyo diagnóstico no era conocido, se han descrito como las principales vías de contagio en el medio sanitario. El contacto estrecho interpersonal con el paciente o la manipulación del aparato respiratorio son vías de transmisión aún en debate¹⁶, aunque sí se han descrito brotes nosocomiales durante la intubación orotraqueal de casos de FHCC⁸. La escasa repercusión en el entorno doméstico pone de relieve que son los procedimientos invasivos y el contacto no protegido en la fase hemorrágica lo que más casos secundarios produce.

Idealmente los pacientes con FHCC deben ser atendidos en Unidades de Aislamiento de Alto Nivel, capaces de proporcionar cuidados críticos, dado el rápido empeoramiento con el que puede evolucionar la FHCC. La habitación debe contar con sistemas de presión negativa, ante la eventualidad de tener que realizar procedimientos que generen aerosoles^{14,15}.

El personal sanitario asistencial debe estar bien informado sobre la enfermedad, sus posibles mecanismos de contagio, tener la formación adecuada y entrenamiento periódico en la puesta y retirada de los equipos de protección individual (EPI)^{6,17}. Los servicios de Urgencia en regiones endémicas deben estar instruidos para mantener desde el inicio las precauciones de contacto estrictas así como asegurar el aislamiento de cualquier caso sospechoso¹⁶. En algunos estudios retrospectivos se ha observado que cerca del 50% de los contagios nosocomiales se produjeron a partir de pacientes aún no diagnosticados de FHCC⁷.

Aunque las barreras universales básicas de protección podrían ser suficientes para prevenir la mayoría de los contagios nosocomiales, hay que tener en cuenta que la asistencia hospitalaria se realiza en pacientes más graves y con mayor viremia. La evidencia existente de brotes nosocomiales y las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para otras fiebres hemorrágicas de alta letalidad, justifica utilizar un EPI que reúna como mínimo los siguientes elementos: bata impermeable, guantes, mascarilla y gafas (o pantalla facial)^{8,16}. Para el manejo clínico de casos confirmados se recomienda emplear el mismo EPI que se emplea para el manejo de la enfermedad por virus ébola: mono corporal impermeable, doble cobertura de calzas y guantes, capuz, mascarilla y gafas estancas. Siempre adecuaremos el EPI al tipo de asistencia sanitaria que se vaya a realizar, ya que puede variar el riesgo de contagio^{2,18}.

Manejo terapéutico

Tratamiento sintomático

No deben administrarse fármacos mediante inyecciones por vía intramuscular, para evitar hematomas y sangrado local en las zonas de punción⁶.

Como antitérmico se recomienda administrar paracetamol y evitar en la medida de lo posible los antiinflamatorios no esteroideos por su potencial repercusión sobre la coagulación⁶.

Con el objetivo de prevenir el sangrado digestivo, que se puede producir tanto por complicación de la enfermedad como por estrés, se pueden utilizar inhibidores de la bomba de protones^{6,17,19}. En una mujer puede estar indicada la inhibición del sangrado menstrual mediante la administración de progesterona¹⁷.

Antibióticos

Aunque en el caso confirmado de FHCC no deben usarse antimicrobianos, salvo sospecha de sobreinfección¹⁷, en un caso en investigación habrá que considerar su uso valorando las distintas entidades incluidas en el diagnóstico diferencial y la procedencia geográfica del paciente². El diagnóstico diferencial de la FHCC es amplio. Si tenemos en cuenta la procedencia geográfica del paciente incluye la fiebre de Alkhurma y del valle del Rift en Oriente Medio; fiebre hemorrágica de Omsk en Rusia; enfermedad del bosque de Kyasanur en India; hantavirus en Europa y Asia; virus Lassa, ébola, Marburg, fiebre del valle del Rift y fiebre amarilla en África; y dengue principalmente en Asia y África central. En países tropicales y subtropicales, la malaria es la alternativa diagnóstica más importante a excluir. Si tenemos en cuenta el vector transmisor, habría que considerar además: *Rickettsia* spp., *Ehrlichia* spp., *Borrelia*, *Anaplasma* y *Babesia*. Además otras muchas enfermedades infecciosas pueden tener un cuadro clínico inicial similar: tularemia, fiebre Q (*Coxiella burnetii*), hepatitis virales, infección por virus influenza, meningitis meningocócica, leptospirosis, fiebre tifoidea, sepsis por estafilococos o bacilos gramnegativos, síndrome del shock tóxico, salmonelosis, shigelosis, psitacosis, tripanosomiasis, infección séptica por *Yersinia pestis*, rubeola, y sarampión².

Glucocorticoides

La eficacia de los glucocorticoides para el tratamiento de la FHCC no está confirmada¹⁹. Existen escasos estudios dedicados a evaluar su utilidad, siendo series de casos pequeñas, tanto en adultos como en pacientes pediátricos. En ellos, la administración de metilprednisolona a dosis altas (20-30 mg/día) pareció favorecer la recuperación temprana de las series hematológicas, revertir las lesiones hemorrágicas y disminuir las necesidades de transfusión de hemoderivados. Los resultados de estos estudios no han sido

Tabla 1
Situaciones con recomendación de transfundir plaquetas

Sangrado masivo agudo con shock hipovolémico
Pacientes con cifra de plaquetas por debajo de 50.000/mm ³ y diátesis hemorrágica
Pacientes con cifra de plaquetas por debajo de 50.000/mm ³ y que requieren una cirugía urgente o intervención invasiva
Pacientes con cifra de plaquetas por debajo de 20.000/mm ³ y que presentan fiebre y alteraciones de la coagulación
Pacientes con cifra de plaquetas por debajo de 10.000/mm ³

concluyentes porque los pacientes recibieron simultáneamente ribavirina^{20,21}. En el caso de desarrollar un síndrome hemofagocítico secundario a la FHCC estaría más claramente indicado el tratamiento con corticoides, ya que sí ha demostrado su eficacia en los casos secundarios a infecciones por otros microorganismos^{22,23}.

Tratamiento de soporte

La atención a los pacientes con FHCC exige una minuciosa monitorización de sus constantes vitales para detectar precozmente el fallo orgánico e instaurar inmediatamente los cuidados de soporte necesarios⁶.

La FHCC obliga a un estrecho control analítico: hemograma completo, alanina-aminotransferasa (ALT), aspartato-aminotransferasa (AST) y bilirrubina total, creatinina, el INR y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), la creatinquinasa y la lactato-deshidrogenasa. Ante un recuento de plaquetas por debajo de 40.000/mm³ se recomendaría realizar al menos dos controles analíticos diarios. Se deben obtener valores de D-dímero y gasometría si se sospecha un cuadro de coagulación intravascular diseminada (CID)^{17,19}.

Hay que asegurar una adecuada reposición hidroelectrolítica y ajustar la fluidoterapia, evitando soluciones hipotónicas¹⁹. En caso de fracaso renal, que requiera terapia renal sustitutiva, es preferible la hemodiálisis frente a la diálisis peritoneal¹⁷.

El paciente puede desarrollar alteraciones del nivel de conciencia, convulsiones, coma y fallo respiratorio⁶, lo cual planteará la necesidad de intubación endotraqueal. Esta técnica debe realizarse con máxima precaución, para no producir sangrado, y estricta protección del equipo sanitario asistencial¹⁷.

Tratamiento transfusional en las complicaciones hemorrágicas

En los casos graves, las manifestaciones hemorrágicas suceden a los 3-6 días desde el inicio de la fiebre^{6,10}.

Tratamiento con concentrado de plaquetas (tabla 1)

Se recomiendan los concentrados de plaquetas obtenidos por aféresis de donante único porque separa y selecciona los elementos de la sangre de un mismo donante, lo que disminuye su potencial inmunogénico en comparación con la transfusión proveniente de donantes múltiples. El volumen a transfundir es de 0,1 unidades por kg de peso del paciente (la diferencia radica en que para obtener unidades de plaquetas equivalentes, en el caso de múltiples donantes, se requieren entre 4 y 6 trasfusiones distintas frente a una en la plaquetoféresis). Si la transfusión está indicada por un sangrado activo se realizará a demanda según respuesta clínica. Una vez administrada se hará un control analítico 18-24 h después. Si no se produce un ascenso en torno a 30-50.000 plaquetas/ μ L hay que pensar la posibilidad de un evento de aloinmunización por anticuerpos anti-HLA, una CID o una complicación por sepsis^{17,19}.

Plasma fresco

Puede ser útil en casos de hemorragias masivas, fallo hepático, púrpura trombótica trombocitopénica, coagulopatía dilucional,

CID, deficiencia de vitamina K, INR 1,5 veces por encima del límite normal o descenso del TTPa. El beneficio que nos aporta es su mayor concentración en factores de coagulación respecto a otros hemoderivados. Se administrará 10-15 ml/kg o según la monitorización de la respuesta analítica. Debe usarse con precaución en insuficiencia cardíaca¹⁹. Actualmente se dispone de preparados comerciales, muy útiles en situaciones de trastornos de coagulación, obtenidos de proteínas de plasma humano. Estos son sometidos a filtración celular y tratados con solventes/detergentes para neutralizar los anticuerpos contra los antígenos leucocitarios, reducir los lípidos bioactivos y eliminar agentes víricos. Su papel no ha sido investigado en el contexto de la FHCC.

Inmunoglobulinas

Por su actividad inmunomoduladora, podrían ser útiles en trombocitopenias refractarias, pero los datos de su uso en FHCC son anecdóticos¹⁷.

Tratamiento etiológico

No existe ningún fármaco antiviral de eficacia probada frente al virus de la FHCC. Uno de los principales problemas para la investigación sobre fármacos activos frente al virus es la ausencia de un modelo animal. El virus de la FHCC no es patógeno en animales, a excepción del ser humano no se ha descrito enfermedad en ningún mamífero con sistema inmune intacto.

Hasta el momento solo disponemos del modelo de ratones lactantes o ratones inmunodeficientes.

Antivirales

- Ribavirina: la ribavirina es el fármaco antiviral con mayor experiencia de uso en FHCC, con datos controvertidos. Es un antiviral sintético, análogo de la guanosina. Muestra un amplio espectro antiviral, que incluye virus ADN y ARN¹⁹. Su uso más extendido, en combinación con interferón, ha sido el tratamiento para la infección por el virus de la hepatitis C²⁴.

Aunque se ha demostrado su actividad antiviral frente al virus de la FHCC en estudios *in vitro* y en el modelo murino lactante^{19,25,26}, los datos de eficacia en humanos están basados en estudios observacionales²⁷, un único ensayo clínico abierto y dos metaanálisis. La ribavirina estaría indicada de forma precoz, en la fase prehemorrágica, ya que es el momento de mayor viremia. Una vez que empieza la fase hemorrágica la viremia tiende a descender y predominan los factores patogénicos de coagulopatía, coagulación intravascular diseminada y tormenta de citoquinas²⁸⁻³⁰. Con esta fisiopatología, para evaluar los datos de eficacia del uso de ribavirina, es crítico conocer el momento evolutivo de la FHCC en que se inició la administración del fármaco.

Koksal et al. en 2010 realizaron el único ensayo clínico randomizado, en un centro hospitalario de Turquía, donde compararon añadir o no ribavirina al tratamiento de soporte (72 frente a 64 pacientes respectivamente). No se encontraron diferencias ni en la supervivencia ni en la duración del ingreso entre los grupos³⁰.

En dos metaanálisis realizados en 2010 y 2011, tampoco se encontró un beneficio del uso de la ribavirina^{28,29}. Cabe destacar que los estudios incluidos para la realización de sendos metaanálisis eran estudios prospectivos no aleatorizados ni enmascarados, a excepción del ensayo clínico citado³⁰, y además incluyeron un número reducido de trabajos^{28,29}. De forma global, la mortalidad en pacientes que reciben ribavirina es del 2-9% frente al 5-11% de aquellos que no la reciben³¹. La OMS recomienda el uso de ribavirina para la FHCC, aunque la recomendación con mayor respaldo sea para la fiebre de Lassa³². En

definitiva, es necesario mejorar la evidencia sobre la eficacia de la ribavirina para el tratamiento de la FHCC mediante la realización de ensayos clínicos³³, aunque puedan existir problemas éticos para la realización de ensayos controlados con placebo³⁴. Actualmente existen en marcha 2 ensayos clínicos con ribavirina endovenosa, no controlados con placebo, en FHCC y fiebre de Lassa, liderados por la *U.S. Army Medical Research and Materiel Command* (NCT00992693 y NCT02483260).

En el momento actual el consenso entre los expertos es utilizar ribavirina en los casos graves, preferiblemente por vía intravenosa, para evitar primer paso hepático y alcanzar niveles plasmáticos más rápido. Las dosis de ribavirina recomendadas son variables dependiendo de la fuente consultada: se recomiendan pautas de 10 días, con una dosis de carga inicial de 30 mg/kg, seguida de 15 mg/kg cada 6 h durante 4 días y después 7,5 mg/kg cada 8 h durante 6 días⁶. Para la administración oral la OMS recomienda una carga inicial de 2 g, seguido de 4 días con 1 g cada 6 h y concluyendo la pauta entre el quinto y décimo día de tratamiento con 500 mg cada 6 h³⁵.

Los efectos secundarios, conocidos de la experiencia del tratamiento de la infección por el VHC, podrían aparecer con mayor frecuencia dado que se administra una dosis cuatro veces mayor: anemia hemolítica, aplasia medular, fracaso renal, hipocalcemia e hipomagnesemia y hepatitis aguda colestásica⁶. La ribavirina está contraindicada en embarazadas⁶.

- Favipiravir: es un análogo de nucleósidos con actividad frente a virus ARN. Actualmente está aprobado en Japón para el tratamiento de la infección por el virus influenza A³⁶. Tiene actividad *in vitro* frente a *Bunyavirus*, *Arenavirus* y *Filovirus* y ha demostrado su actividad frente al virus de la FHCC en modelos murinos³⁶. En el caso de la infección por virus de la FHCC, se realizó un estudio en ratones donde se compararon la eficacia de ribavirina, arbidol y favipiravir. Todos los animales tratados con favipiravir en la primera hora y al menos durante 2 días sobrevivieron, la ribavirina prolongó el tiempo hasta el fallecimiento sin aumentar la tasa de supervivencia y con arbidol no se obtuvo ningún beneficio²⁶. En definitiva, favipiravir podría ser un tratamiento para la FHCC, pero no existen datos de su uso en humanos ni registro de ensayos clínicos en marcha³⁴.

Otros fármacos en fase experimental y sin evidencia en humanos

- Cloroquina y clorpromazina han demostrado tener cierto efecto antiviral: la cloroquina ha demostrado actividad frente a virus de tipo ARN (y bacterias intracelulares) y la clorpromazina, por medio de la inhibición de la endocitosis viral, frente a adenovirus, virus ébola y coronavirus³⁷.

Estudios *in vitro* han demostrado que ambos fármacos tienen actividad directa frente al virus de la FHCC. Además, el empleo combinado con ribavirina fue sinérgico³⁷.

- Interferon tipo I: ha demostrado actividad *in vitro* y en modelos murinos¹⁹.
- MxA: GTPasa inducida por interferón, parece inhibir la replicación intracelular del virus y de la producción de viriones al interaccionar con elementos de la nucleocápside¹⁹.
- ISG20: pertenece al grupo de genes estimulados por interferón, es una exonucleasa que degrada el ARN viral, habiéndose demostrado en cultivos celulares con el virus de la estomatitis vesicular y con el VIH. *Weber y Mirazimi* demostraron en 2007 su efecto sobre el virus de la FHCC¹⁹.

Inmunoterapia

- Suero de convalecientes: se han publicado casos de infección por virus de la FHCC tratados, tanto por vía intramuscular

Tabla 2

Datos de mal pronóstico en la infección por el virus de la FHCC

Edad superior a 60 años	
Comorbilidades y enfermedades de base	
Rápido deterioro del estado clínico	
Rápido deterioro de los valores analíticos	Leucocitos < 10.000/mm ³ Plaquetas < 20.000-50.000/mm ³ AST > 200 U/l ALT > 150 U/l TTPa > 60 segundos Fibrinógeno < 110 mg/dl
Carga viral > 10 ⁸ muy mal pronóstico	

ALT: alanina transaminasa; AST: aspartato aminotransferasa; TTPa: tiempo de trombolastina parcial activado.

o intravenosa, con suero hiperinmune obtenido de pacientes convalecientes. Los resultados obtenidos fueron alentadores, especialmente en grupos de pacientes con cargas virales muy elevadas, con unas tasas de supervivencia en torno al 90% de los enfermos^{38,39}. La ausencia de ensayos clínicos y de grupo control en los estudios observacionales impide recomendar su uso rutinario^{27,34}.

- Anticuerpos monoclonales: se realizó un estudio en modelos murinos, donde solo un subgrupo obtuvo protección tras la administración de anticuerpos. Se observó que algunos anticuerpos no neutralizantes protegieron a los animales del fallecimiento, lo cual sugiere que la respuesta mediada por anticuerpos no solo depende de estos sino también de factores del hospedador^{34,40}.

Factores pronósticos

Entre los factores generales asociados a mal pronóstico destacan: la edad superior a 60 años, comorbilidades de base, rápido deterioro del estado clínico y empeoramiento acelerado de los valores analíticos (tabla 2)¹⁰.

Swanepoel et al., en 1989, describieron una mortalidad del 90% ante la presencia de cualquiera de las siguientes alteraciones analíticas en los primeros 5 días: leucocitos $\geq 10 \times 10^9/l$, plaquetas $\leq 20 \times 10^9/l$, AST ≥ 200 U/l, ALT ≥ 150 U/l, TTPa > 60 s y fibrinógeno ≤ 110 mg/dl⁴¹. Bakir et al. propusieron una escala pronóstica, que posteriormente validaron en una cohorte externa (tabla 3).

Finalmente, la carga viral también se ha relacionado estrechamente con el pronóstico. Cifras superiores a 10⁸ copias/mL se asocian a alta mortalidad^{6,10}.

Criterios de alta

Respecto a los criterios de alta la información publicada es diversa y a veces controvertida, en parte porque la mayoría de las regiones endémicas para FHCC no disponen de sistemas sanitarios similares a los de nuestro medio. La OMS, de forma genérica para las fiebres hemorrágicas, considera seguro proceder al alta de aislamiento ante mejoría clínica del paciente y desaparición de la sintomatología (que le permita realizar con autonomía las funciones básicas vitales) y al menos una PCR en sangre negativa separada no menos de 48 h de la última PCR positiva³². Sin embargo en Turquía, la recomendación para el alta se basa en datos clínicos (ausencia de síntomas al menos 3 días) y analíticos (plaquetas > 50.000/mm³; normalización de coagulación y curva descendente de transaminasas), sin requerir PCR negativa para virus FHCC. Incluso existen centros turcos que se limitan a confirmar la ausencia de fiebre durante 48-72 h o la desaparición de las complicaciones propias de la enfermedad⁴². Estos criterios clínico-analíticos de alta parecen ser seguros para el paciente y para evitar la transmisión comunitaria de la enfermedad según datos de un análisis multicéntrico prospectivo llevado a cabo en Turquía⁴².

Tabla 3
Variables incluidas en la escala pronóstica de Bakir et al

Variable	Clasificación	Puntuación
AST	≤x5 LSVN	0
	<x5 LSVN	+1
ALT	Normal	0
	Cualquier elevación	+1
LDH	≤x3 LSVN	0
	>x3 LSVN	+1
Leucocitos totales	<10.000/μL	0
	≥10.000/μL	+1
Hepatomegalia	No	0
	Sí	+1
Fracaso orgánico	No	0
	Sí	+1
Sangrado	No	0
	Sí	+1
Edad	<60 años	0
	≥60 años	+1
Plaquetas	≥100.000/μL	0
	≥50.000, <100.000/μL	+1
	<50.000/μL	+2
Prolongación del tiempo de protrombina	<3 s	0
	≥3 s, <6 s	+1
	≥6 s	+2
TTPa	<70	0
	≥70	+1
INR	<1,6	0
	≥1,6	+1

ALT: alanina transaminasa; AST: aspartato aminotransferasa; LSVN: límite superior del valor normal; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.

La escala toma los valores del momento del ingreso. Todos los pacientes con una puntuación igual o menor a 4 sobrevivieron, mientras que aquellos con puntuación entre 5 y 8 tuvieron una mortalidad del 20% y del 100% si la puntuación era mayor o igual a 9. Fuente: Akinzi et al.¹⁰.

Manejo de la exposición de alto riesgo

Ribavirina: el uso de ribavirina como profilaxis postexposición es controvertido, por lo que la recomendación se limita a los casos de mayor riesgo: contacto directo con fluidos, contaminación de mucosas o conjuntivas con fluidos o punciones accidentales^{2,19}. No hay un consenso claro en la dosis (las mismas que la pauta terapéutica o iniciar una dosis de carga de 2g/día seguido de 4g al día durante 4 días finalizando con 2g al día durante 6 días, etc.). Si se indica la administración se debe iniciar de manera muy precoz^{19,27,43}.

Vacunación: no hay una vacuna con eficacia demostrada mediante ensayos clínicos^{18,34}. El hecho de que sucedan brotes esporádicos con un número recortado de casos, dificulta la realización de ensayos clínicos²⁵. A principios de la década de los setenta se ensayó en Rusia una vacuna obtenida a partir de tejido cerebral de ratón e inactivada con formaldehído, con una limitada respuesta de anticuerpos que se incrementaba con una revacunación al año (se demostró un incremento de anticuerpos entre 1–4 semanas después de la tercera dosis con descenso de los mismos entre 3–6 meses después)²⁷. No se publicaron posteriormente más datos al respecto de esta vacuna²⁵.

Existen otras dos vacunas experimentales. La primera obtenida de células infectadas de cerebro de ratón, inactivada con clorofórmico. En 1974 se realizó un ensayo en Bulgaria con menos de 583 participantes, objetivándose una seroconversión en torno al 96%. Otro estudio sobre población que había sido vacunada cada 2 años detectó anticuerpos de manera significativa después de recibir este recordatorio bianual. La pauta sugerida consistiría en una primera dosis, una segunda entre 30–45 días después y un recuerdo al año seguido de revacunación cada 5 años. El Ministerio de Salud de Bulgaria comunicó que se habían reducido por 4 el número de casos notificados por FHCC aunque no hay estudios elaborados posteriores que avalen por completo su utilidad²⁵. La segunda vacuna

experimental es una vacuna ADN basada en el segmento M del virus y que ha demostrado desarrollar anticuerpos neutralizantes en ratones⁶. Esta vacuna no fue comercializada posteriormente. Ninguna de las vacunas mencionadas han sido aprobadas para su uso por la *European Medicine Agency* o la *US Food and Drug Administration*.

Actualmente, en Turquía se está llevando a cabo un ensayo clínico de una nueva vacuna frente a FHCC (NCT03020771).

Conclusiones

El virus de la FHCC es el responsable de la fiebre hemorrágica más extendida en el mundo. El pilar fundamental de su tratamiento es la terapia de soporte, prestando especial atención a las alteraciones en la coagulación, la necesidad de transfusión de hemoderivados y plasma fresco congelado y las alteraciones iónicas que pudieran aparecer.

Aunque por el momento carece de tratamiento específico, la ribavirina es el único fármaco que puede ofrecer algún beneficio, si bien los estudios publicados ofrecen resultados contradictorios.

En el caso de la profilaxis postexposición, nuevamente ribavirina es el fármaco que más se ha empleado, estando recomendado su uso en exposiciones de alto riesgo. Sin embargo, no existen datos concretos de eficacia ni una pauta bien establecida en cuanto a dosis y duración de la profilaxis.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

El equipo clínico de la autoría agradece el apoyo recibido por la Red de Investigación Cooperativa en Enfermedades Tropicales (RICET) RD12/0018/0023.

Bibliografía

- Brackney DE, Armstrong PM. Transmission and evolution of tick-borne viruses. *Curr Opin Virol.* 2016;21:67–74.
- Ergönül Ö. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: new outbreaks, new discoveries. *Curr Opin Virol.* 2012;2:215–20.
- Estrada-Peña A, Palomar AM, Santibáñez P, Sánchez N, Habela MA, Portillo A, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in ticks, southwestern Europe, 2010. *Emerg Infect Dis.* 2012;18:179–80.
- Negredo A, de la Calle-Prieto F, Palencia-Herrejón E, Mora-Rillo M, Astray-Mochales J, Sánchez-Seco MP, et al. Autochthonous Crimean-Congo hemorrhagic fever in Spain. *N Engl J Med.* 2017 (en prensa).
- Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Research.* 2004;64:145–60.
- Ergönül Ö. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:203–14.
- Leblebicioglu H, Sunbul M, Guner R, Bodur H, Bulut C, Duygu F, et al. Healthcare-associated Crimean-Congo haemorrhagic fever in Turkey, 2002–2014: a multicentre retrospective cross-sectional study. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22:e1–4, 387.
- Pshenichnaya NY, Nenadskaya SA. Probable Crimean-Congo hemorrhagic fever virus transmission occurred after aerosol-generating medical procedures in Russia: nosocomial cluster. *International Journal of Infectious Diseases.* International Society for Infectious Diseases. 2015;33:120–2, 1.
- Yildirimak T, Tulek N, Bulut C. Crimean-Congo haemorrhagic fever: transmission to visitors and healthcare workers. *Infection.* 2016;44:687–9.
- Akinci E, Bodur H, Sunbul M, Leblebicioglu H. Prognostic factors, pathophysiology and novel biomarkers in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res.* 2016;132:233–43.
- Shayan S, Bokaeian M, Shahrivar MR, Chinikar S. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Lab Med Summer.* 2015;46:180–9.
- Dokuzoguz B, Celikbas AK, Gok SE, Baykam N, Eroglu MN, Ergonul O. Severity scoring index for Crimean-Congo hemorrhagic fever and the impact of ribavirin and corticosteroids on fatality. *Clin Infect Dis.* 2013;57:1270–4.
- Leblebicioglu H, Özaras R, Irmak H, Sencan I. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey: Current status and future challenges. *Antiviral Res.* 2016;126:21–34.

14. Brouqui P, Puro V, Fusco FM, Bannister B, Schilling S, Follin P, et al. Infection control in the management of highly pathogenic infectious diseases: consensus of the European Network of Infectious Disease. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:301–11.
15. Bannister B, Puro V, Fusco FM, Heptonstall J, Ippolito G, EUNID Working Group. Framework for the design and operation of high-level isolation units: consensus of the European Network of Infectious Diseases. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:45–56.
16. Gozel MG, Dokmetas I, Oztop AY, Engin A, Elaldi N, Bakir M. Recommended precaution procedures protect healthcare workers from Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Int J Infect Dis.* 2013;17:e1046–50.
17. Leblebicioglu H, Bodur H, Dokuzoguz B, Elaldi N, Guner R, Koksali I, et al. Case management and supportive treatment for patients with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2012;12:805–11.
18. Roy KM, Ahmed S, Inkster T, Smith A, Penrice G, Incident Management Team. Managing the risk of viral haemorrhagic fever transmission in a non-high-level intensive care unit: experiences from a case of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Scotland. *J Hosp Infect.* 2016;93:304–8.
19. Ergönül Ö. Treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res.* 2008;78:125–31.
20. Sharifi-Mood B, Alavi-Naini R, Metanat M, Mohammadi M, Shakeri A, Amjadi A. Efficacy of high-dose methylprednisolone in patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever and severe thrombocytopenia. *Trop Doct.* 2013;43:49–53.
21. Dilber E, Cakir M, Erduran E, Koksali I, Bahat E, Mutlu M, et al. High-dose methylprednisolone in children with Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Trop Doct.* 2010;40:27–30.
22. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet.* 2014;383:1503–16.
23. Henter J-I, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48:124–31.
24. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology.* 2015;62(3):932–54.
25. Keshtkar-Jahromi M, Kuhn JH, Christova I, Bradfute SB, Jahrling PB, Bavari S. Crimean-Congo hemorrhagic fever: current and future prospects of vaccines and therapies. *Antiviral Res.* 2011;90:85–92.
26. Oestereich L, Rieger T, Neumann M, Bernreuther C, Lehmann M, Krasemann S, et al. Evaluation of antiviral efficacy of ribavirin, arbidol, and T-705 (favipiravir) in a mouse model for Crimean-Congo hemorrhagic fever. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8:e2804, 1.
27. Papa A, Mirazimi A, Koksali I, Estrada-Pena A, Feldmann H. Recent advances in research on Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Clin Virol.* 2015;64:137–43.
28. Ascioğlu S, Leblebicioglu H, Vahaboglu H, Chan KA. Ribavirin for patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:1215–22.
29. Soares-Weiser K, Thomas SGGT, Garner P. Ribavirin for Crimean-Congo hemorrhagic fever: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2010;10:207, 13.
30. Koksali I, Yilmaz G, Aksoy F, Aydin H, Yavuz I, Iskender S, et al. The efficacy of ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Black Sea region in Turkey. *J Clin Virol.* 2010;47:65–8.
31. Ceylan B, Calica A, Ak O, Akkoyunlu Y, Turhan V. Ribavirin is not effective against Crimean-Congo hemorrhagic fever: observations from the Turkish experience. *Int J Infect Dis.* 2013;17:e799–801.
32. Jacob S. Clinical management of patients with viral haemorrhagic fever: a pocket guide for the Front-line Health Worker. © World Health Organization 2016 pp. 1–203. [citado 15 Ene 2017]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22501en/s22501en.pdf>
33. Ceylan B, Turhan V. The efficacy of ribavirin in Crimean-Congo hemorrhagic fever—randomized trials are urgently needed. *Int J Infect Dis.* 2014;29:297–8.
34. Spengler JR, Bente DA. Therapeutic intervention in Crimean-Congo hemorrhagic fever: where are we now? *Future Virol.* 2015;10:203–6.
35. Application for inclusion of ribavirin in the WHO model list of essential medicines. ribavirin.doc. The Secretary of the Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. Department of Medicines Policy and Standards. World Health Organization. 2006 Nov 7;1–31. [citado 15 Ene 2017]. Disponible en: www.who.int/eml/expcom/expcom15/applications/newmed/ribavirin/ribavirin.pdf
36. Furuta Y, Takahashi K, Shiraki K, Sakamoto K, Smeets DF, Barnard DL, et al. T-705 (favipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections. *Antiviral Res.* 2009;82:95–102.
37. Ferraris O, Moroso M, Pernet O, Emonet S, Rembert AF, Paranhos-Baccalà G, et al. Evaluation of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in vitro inhibition by chloroquine and chlorpromazine, two FDA approved molecules. *Antiviral Res.* 2015;118:75–81.
38. Kubar A, Haciomeroglu M, Ozkul A, Bagriacik U, Akinci E, Sener K, et al. Prompt administration of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus hyperimmunoglobulin in patients diagnosed with CCHF and viral load monitoring by reverse transcriptase-PCR. *Jpn J Infect Dis.* 2011;64:439–43.
39. Vassilenko SM, Vassilev TL, Bozadjiev LG, Bineva IL, Kazarov GZ. Specific intravenous immunoglobulin for Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet.* 1990;335:791–2.
40. Bertolotti-Ciarlet A, Smith J, Strecker K, Paragas J, Altamura LA, McFalls JM, et al. Cellular localization and antigenic characterization of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus glycoproteins. *J Virol.* 2005;79:6152–61.
41. Swanepoel R, Gill DE, Shepherd AJ, Leman PA, Mynhardt JH, Harvey S. The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis.* 1989;11 Suppl 4:S794–800.
42. Leblebicioglu H, Sunbul M, Barut S, Buyuktuna SA, Ozkurt Z, Yapar D, et al. Multi-center prospective evaluation of discharge criteria for hospitalized patients with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Antiviral Res.* 2016;133:9–13.
43. Celikbas AK, Dokuzoguz B, Baykam N, Gök SE, Eroglu MN, Midilli K, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever among health care workers, Turkey. *Emerg Infect Dis.* 2014;20:477–9.