



El análisis de un caso de Crimea-Congo en 2018 en España descubre una nueva variante del virus y sugiere variabilidad en su evolución

- Científicos del Centro Nacional de Microbiología del ISCIII lideran una investigación que ha hallado en España una nueva variante del virus causante de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo. Los resultados, publicados en la revista del Centro para la Prevención y Control de Enfermedades (CDC) de EEUU *Emerging Infectious Diseases*, no modifican el riesgo de infección por Crimea-Congo en España, que sigue considerándose bajo, pero añaden evidencias para reforzar los estudios genómicos y la vigilancia ante posibles nuevos casos.

24 de marzo de 2021.- Un equipo del Centro Nacional de Microbiología, lideradas por las científicas Anabel Negredo y Mari Paz Sánchez Seco, [ha publicado un artículo en *Emerging Infectious Diseases*](#), revista del Centro para la Prevención y Control de Enfermedades (CDC) de EEUU, sobre un caso autóctono en España de fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, asociado a una nueva variante del virus.

Los estudios genómicos realizados sobre esta nueva variante del virus sugieren una posible y potencial variabilidad genómica del virus en España; además, aportan nuevos datos para conocer la dinámica de circulación y propagación del virus, mejorar la investigación, diagnóstico y vigilancia de la infección, y desarrollar herramientas de detección adecuadas. El artículo, que ya se puede consultar online, se publicará en el número de abril de la revista.

La fiebre hemorrágica de Crimea-Congo es una infección causada por un virus del género nairovirus, considerada como enfermedad emergente en zonas como

Europa Occidental, que se transmite mediante la picadura de una garrapata o por contacto con sangre o tejidos animales. Se acompaña de síntomas variados, entre ellos posibilidad de fiebre, dolor muscular, mareos, cefaleas, náuseas, vómitos, somnolencia, dolor abdominal, taquicardia, erupciones cutáneas y hemorragias; los pacientes graves pueden sufrir un rápido deterioro renal, o insuficiencia hepática o pulmonar repentina. La tasa de mortalidad asociada es de aproximadamente un 30%.

El virus se detectó en garrapatas capturadas sobre animales en España por primera vez en 2010, y en 2016 se localizó la primera infección en humanos. A día de hoy se han descrito 8 casos en España. En algunas regiones de Extremadura, las dos Castillas y Andalucía se ha confirmado desde hace años la presencia de garrapatas infectadas y la existencia de zonas de circulación del virus, con un probable ciclo cerrado de transmisión entre garrapatas y hospedadores (otros animales y humanos). La extensión de la circulación del virus de Crimea-Congo es muy amplia e implica la necesidad de fomentar la vigilancia y la realización de estudios más profundos.

Nuevo genotipo diferenciado

El artículo analiza el caso autóctono de Crimea-Congo que se localizó en España en agosto de 2018, que por entonces era el segundo detectado por picadura de garrapata. La secuencia completa del genoma vírico reveló la circulación de una nueva variante del virus, con un genotipo muy diferenciado del virus responsable de un caso anterior, el primero, detectado en 2016.

El paciente acudió al hospital con fiebre, dolor y mareos; se le prescribió un antibiótico (amoxicilina/ácido clavulánico), pero a los 3 días acudió de nuevo al no remitir los síntomas y continuar con malestar general. La aparición de petequias y trombocitopenia, añadida a los síntomas previos, provocó su hospitalización y la realización de pruebas de laboratorio e imagen. Comenzó a considerarse la posibilidad de una picadura de garrapata, que podría haberse producido en una cacería de jabalíes a la que el paciente había asistido, un dato que no era conocido en la primera visita al hospital; a los 3 días del ingreso, cuando el diagnóstico de Crimea-Congo era la opción más plausible, el paciente empeoró rápida y significativamente, y falleció.

El Centro Nacional de Microbiología del ISCIII recibió una muestra de sangre del paciente tras su fallecimiento, que se inactivó en el laboratorio de bioseguridad nivel 3 y se analizó para su diagnóstico en un laboratorio de bioseguridad nivel 2. La infección por el virus de Crimea-Congo se confirmó mediante dos técnicas diferentes de PCR; se añadió un análisis serológico y molecular del virus, se confirmó una importante carga viral del paciente tras 6 días de síntomas y se detectaron

anticuerpos IgG e IgM específicos contra el virus, aunque con niveles no excesivamente altos. Posteriormente se realizó una secuenciación completa del genoma del virus.

Los análisis filogenéticos confirmaron una reordenación genética del virus y determinaron que la variante localizada en este paciente era nueva (se denominó Badajoz 2018), y que se relacionaba con los genotipos conocidos como III y IV, y con las cepas BT958 (proveniente de República Centroafricana) e IbAn7620 (proveniente de Nigeria) en uno de los tres segmentos del virus.

Análisis genómicos y filogenéticos

Las investigadoras explican en las conclusiones del artículo que la nueva variante descubierta en este paciente es significativamente diferente a la localizada en España en 2016, cuando se diagnosticó el primer caso autóctono en España de fiebre hemorrágica de Crimea-Congo. Tanto esta cepa, como otras localizadas en garrapatas años antes, indican una circulación de virus con genotipo III, pero en este caso se añaden señales de reordenamiento genético, ya que el segmento S del genoma del virus es similar a cepas del genotipo IV. Los virus descritos en este genotipo circulan en Asia, con la excepción de dos virus africanos (a los que se parece el descrito en este trabajo). Los autores de esta publicación sugieren que estos tres virus (español y africanos) podrían formar un subgrupo de secuencias de origen no asiático dentro del genotipo IV.

El análisis de esta nueva variante demuestra que hay, al menos, dos variantes que afectan a personas circulando en España, lo que sugiere que el virus ha entrado en nuestro país, al menos, en dos ocasiones diferentes. Este hecho marca una diferencia con una de las regiones europeas con mayor presencia de este virus, los Balcanes, en la que sólo se ha localizado un genotipo, introducido desde Asia y que ha permanecido genéticamente estable durante décadas. Los autores destacan que, observando los genomas víricos presentes en garrapatas, más los estudiados en pacientes, se constata una variabilidad del virus de Crimea-Congo en España que merece ser estudiada de forma detenida con nuevas secuencias y análisis genómicos.

Además, añaden que, debido a la alto patogenicidad de este virus, es muy importante lograr un historial médico detallado de los posibles pacientes, en el que se incluya un historial de viajes y posibles actividades y factores de riesgo, ya que sólo así se podrá conseguir un diagnóstico rápido y unas medidas adecuadas de control de la infección. En el caso del paciente cuyo caso protagoniza esta publicación, la falta de información inmediata sobre la picadura de la garrapata, en combinación con unos síntomas iniciales inespecíficos, retrasó la sospecha de

posible fiebre hemorrágica de Crimea-Congo hasta el día 8 de la enfermedad, justo cuando ésta se agravó sin remedio.

El estudio añade que, en este caso, los servicios de salud pública realizaron un rastreo de contactos para identificar a todas las personas expuestas, y que ninguna contrajo infección sintomática. “Este caso y la descripción de una nueva cepa del virus no modifican el riesgo de infección por Crimea-Congo en España; el riesgo todavía se considera bajo, aunque los médicos de Familia y los de especialidades hospitalarias deben estar alerta ante la posibilidad de nuevos casos”, concluyen.

La publicación es fruto de un estudio colaborativo entre el ISCIII y otros centros sanitarios y de investigación. Entre los firmantes del artículo están también Francisco Díez-Fuertes, Fernando de Ory, Ana Vázquez y Lourdes Hernández, del Centro Nacional de Microbiología del ISCIII, junto a investigadores del Complejo Asistencial de Ávila, del CIBERESP y del Hospital La Paz de Madrid.

- **Referencia del artículo:** Anabel Negrodo , Rafael Sánchez-Arroyo, Francisco Díez-Fuertes, Fernando de Ory, Marco Antonio Budiño, Ana Vázquez, Ángeles Garcinuño, Lourdes Hernández, César de la Hoz González, Almudena Gutiérrez-Arroyo, Carmen Grande, and Paz Sánchez-Seco. Fatal Case of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Caused by Reassortant Virus, Spain, 2018. Emerging Infectious Diseases. Volume 27, Number 4, April 2021.