



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO:**

**FIEBRE HEMORRÁGICA DE CRIMEA-CONGO  
Y CAMBIO CLIMÁTICO**

Autora: Ana Santos Ocaña

Fecha: 24 de junio de 2.020

Tutor: Francisco Bolás Fernández

*Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia y el/la Tutor/a no se hacen responsables de la información contenida en el mismo.*

## **RESUMEN**

La fiebre hemorrágica de Crimea-Congo es una enfermedad vectorial producida por un virus del género *Orthonairovirus*. Su principal vía de transmisión es la picadura de garrapatas infectadas, destacando las del género *Hyalomma*, que se encuentran ampliamente distribuidas por todo el mundo.

Se trata de una enfermedad endémica en regiones de África, Europa del este y Asia, pero en los últimos años se ha detectado una importante expansión tanto de los vectores como del virus a nuevas regiones, incluyendo España y otros países europeos no afectados hasta ahora.

En España se han descrito cinco casos autóctonos de enfermedad desde el año 2016, y varios estudios han determinado la presencia de numerosas garrapatas portadoras del virus, así como animales hospedadores con serología positiva. Así, este país presenta condiciones favorables para el desarrollo del ciclo del virus y la expansión de la enfermedad en un escenario de cambio climático, pero también dispone de los medios suficientes para poder controlar los posibles casos o brotes que se puedan producir.

## **OBJETIVOS**

- Conocer la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, las características del virus que la produce y el vector responsable de su transmisión.
- Revisar la situación de España con relación a la presencia del virus y la enfermedad.
- Estimar la influencia del cambio climático sobre el riesgo de la expansión del virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo en España.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA FIEBRE HEMORRÁGICA DE CRIMEA-CONGO**

La fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (FHCC) es una de las enfermedades transmitidas por garrapatas más extendidas por todo el mundo. Su nombre se debe a que fue descrita por primera vez en la península de Crimea, en el año 1944, y posteriormente se detectó un virus idéntico en el Congo Belga, en 1956 (República Democrática del Congo en la actualidad) (1).

Actualmente es endémica en países de África, en los Balcanes, en Oriente Medio y en la mitad sur de Asia, todas ellas zonas situadas por debajo de 50º de latitud norte. La letalidad varía entre el 10 y el 40% dependiendo de la zona y del brote concreto estudiado (2).

#### **1.1 EL VIRUS**

El virus responsable de esta enfermedad pertenece al género *Orthonairovirus*, de la familia *Nairoviridae*, orden *Bunyvirales*, clase *Ellioviricetes*, phylum *Negarnaviricota* y reino *Orthornavirae* (3).

Se trata de un virus esférico, de unos 100 nm, y con unas proyecciones en su superficie en forma de punta (4). Su material genético se presenta en forma de RNA negativo de cadena simple, fragmentado en 3 segmentos circulares, los cuales se denominan como: grande (L), mediano (M) y pequeño (S). Esta fragmentación es de gran importancia por la elevada variabilidad genética que presenta (5).

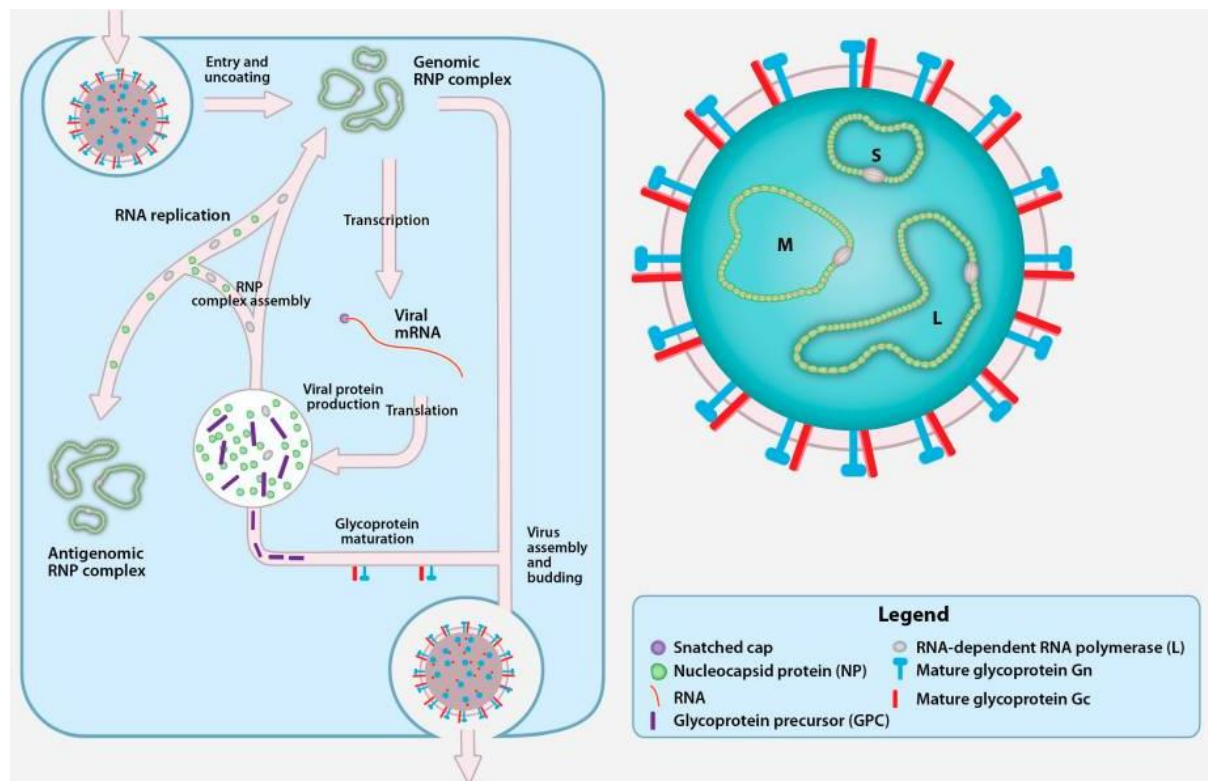
Se han realizado numerosos estudios de secuenciación de las cepas aisladas en todo el mundo, encontrando gran diversidad genética, de modo que el fragmento L, que codifica para la RNA polimerasa, presenta una variabilidad del 20%; el fragmento M, que contiene información

para la codificación del precursor de glicoproteína (GPC), presenta un 31% de variabilidad; y el fragmento S, que codifica para una proteína de la nucleocápside (NP), tiene una variabilidad genética del 23%. A partir de los diferentes genotipos del fragmento pequeño, se han descrito ocho linajes o grupos genéticos diferentes, repartidos tres en Europa, dos en Asia y tres en África (5).

Es un virus desnudo cuya nucleocápside está formada por las proteínas codificadas por el segmento S y presenta en su superficie las glicoproteínas codificadas por el segmento M, las cuales aportan protección. Estas glicoproteínas se denominan  $G_n$  y  $G_c$ , y además de proteger el material genético, tienen la función de facilitar la unión del virus a la célula hospedadora (Figura 1) (4).

Cabe mencionar también que la RNA polimerasa, codificada por el fragmento L del genoma del virus, es de tipo RNA dependiente, de modo que su función es generar el RNA positivo que servirá como RNA mensajero (mRNA) durante la replicación del virus (4).

Cuando el virus entra en contacto con la célula hospedadora mediante un receptor no identificado, se fusiona con la membrana plasmática, dándose un proceso de endocitosis mediada por clatrina. Una vez en el interior de la célula, la proteína L (RNA polimerasa) transcribe el material genético, que ya se encuentra desnudo, en mRNA. Este mRNA es traducido por la acción de ribosomas citoplasmáticos en proteína L, proteína NP y precursores de glicoproteína. Las proteínas L y NP que acaban de ser sintetizadas se encargan de replicar el RNA genómico del virus, mientras que los GCP son procesados por el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi celulares, dando lugar a las proteínas  $G_n$  y  $G_c$ . Cuando hay una acumulación de glicoproteínas y de material genético viral, se da el ensamblaje de nuevas partículas virales, que son expulsadas de la célula mediante exocitosis en vesículas de Golgi (Figura 1) (6).



**Figura 1.** Estructura del virus de la FHCC y esquema de su ciclo biológico en el interior celular.

## 1.2 CICLO EPIDEMIOLÓGICO

Nos encontramos ante un virus transmitido por vector, actuando como tal las garrapatas del género *Hyalomma*. Son ectoparásitos que se alimentan de la sangre de diversos animales vertebrados, entre ellos, los humanos.

De este modo, la presencia del virus en la naturaleza se basa en un ciclo garrapata-vertebrado-garrapata, siendo necesaria la coexistencia de animales vertebrados susceptibles de infectarse y de garrapatas susceptibles de actuar como vectores para que el virus se establezca en una determinada región (1).

Estas garrapatas actúan tanto de reservorio como de vector del virus, pues pueden permanecer infectadas y pueden transmitirlo durante toda su vida: desde sus formas inmaduras, que se alimentan de la sangre de pequeños roedores, hasta sus formas adultas, que se alimentan de animales salvajes o criados en libertad (ciervos, cabras, ovejas o caballos, entre muchos otros). Al alimentarse, pueden tanto adquirir el virus, en caso de que su hospedador se encuentre infectado, como transmitirlo. Sin embargo, a día de hoy no hay ningún caso clínico descrito en animales, es decir, estos actúan como hospedadores amplificadores del virus sin padecer síntomas ni enfermedad (1,7).

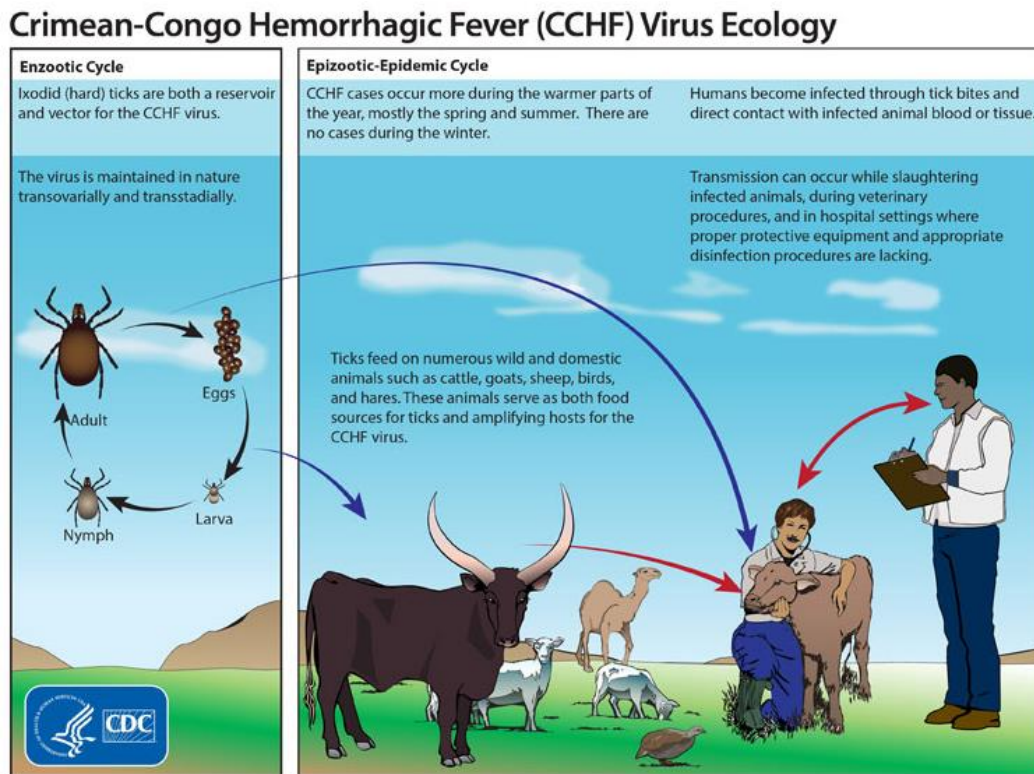


Figura 2. Ecología del virus de la FHCC.

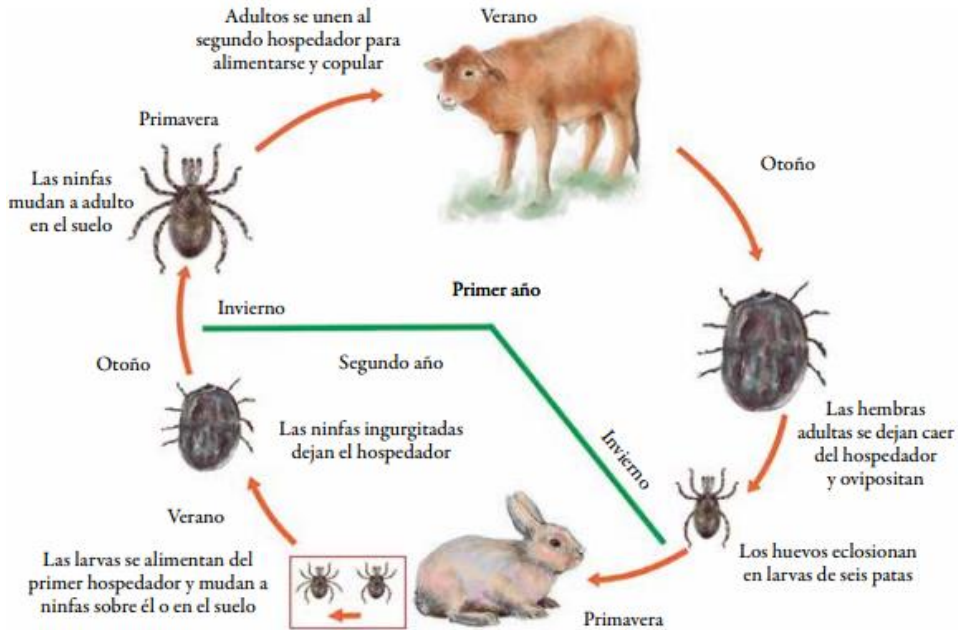
Por lo tanto, tal y como se muestra en la Figura 2, se podría decir que este virus tiene dos ciclos de vida que se enlazan mediante el papel vectorial de las garrapatas: uno enzoótico, en el que interviene el vector, al poder transmitir el virus entre su propia población y de forma mantenida en el tiempo; y otro epizoótico-epidémico, al infectar a animales y humanos en las zonas endémicas para las poblaciones de garrapatas. En este último ciclo, la transmisión a los humanos se puede producir mediante la picadura del vector infectado, al igual que en los animales, pero también a partir de los fluidos o productos de desecho de los animales u otros humanos infectados (7). Esta información se ampliará en el apartado 1.4 de este trabajo.

Es tal la relación entre el virus y las garrapatas del género *Hyalomma*, que la distribución geográfica de las mismas coincide con la de la infección. Así, cabe mencionar el papel clave de las aves migratorias en la expansión de la enfermedad. A pesar de no ser estas, en principio, susceptibles de ser infectadas por el virus de la FHCC, sí son responsables del transporte e introducción a nuevas regiones de las garrapatas que podrán ser portadoras del virus (1).

### 1.3 EL VECTOR

El virus de la FHCC se ha detectado en la serología de unas 30 especies diferentes de garrapatas, pero se ha concluido que los principales vectores son las del género *Hyalomma*, en concreto, *Hyalomma marginatum*. Pertenecen a la familia *Ixodidae*, que se caracteriza por presentar una cubierta dura (1).

Las garrapatas son artrópodos ectoparásitos hematófagos, es decir, parásitos externos que se alimentan de la sangre de sus hospedadores. Para entender la importancia vectorial de *Hyalomma* spp., debemos conocer también su ciclo biológico. Presenta 3 etapas de desarrollo (larva, ninfa y adulto) aparte del huevo, y requiere de 2 hospedadores (8). Además, se alimentan una sola vez en cada etapa, siendo este un momento crítico para su papel vectorial (1).



**Figura 3.** Ciclo biológico de las garrapatas ixódidas de 2 hospedadores.

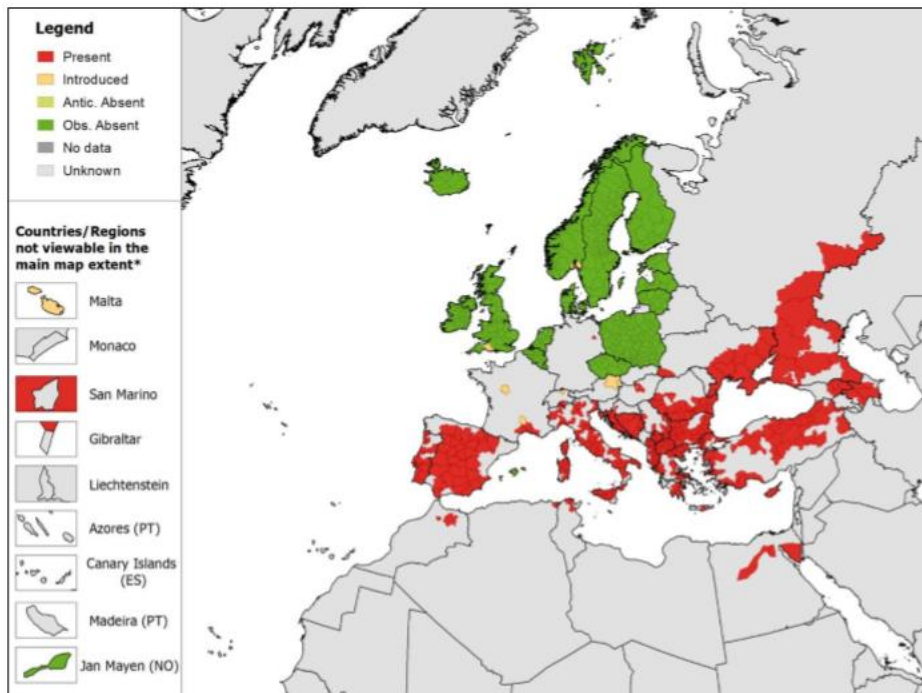
Las garrapatas son fundamentales para el mantenimiento del virus en la naturaleza, ya que dentro del ciclo enzoótico mencionado en el apartado anterior, estas pueden transmitir la infección dentro de su propia población por varios mecanismos, tanto de forma horizontal como vertical. Así, una garrapata puede adquirir el virus: al alimentarse de un animal infectado, mediante transmisión sexual (generalmente del macho a la hembra), mediante transmisión transovárica (transmisión vertical, donde una hembra gestante infectada transmite el virus a su descendencia) o mediante transmisión transtadial, es decir, el virus es capaz de mantenerse en la garrapata a pesar de que esta cambie su etapa del crecimiento (de larva a ninfa, o de ninfa a adulta) (9).

Respecto a la distribución del vector, originalmente *Hyalomma* spp. se encontraba en climas mediterráneos, pero actualmente se han introducido en otras zonas, como el centro de

Europa. Los dos factores principales que condicionan el establecimiento de poblaciones de *Hyalomma* spp. en una región concreta son: la presencia de hospedadores susceptibles para ellas y las condiciones climáticas (10).

Algunos de los hospedadores más destacables en este sentido serían las aves migratorias, el ganado (cuyo movimiento condiciona la expansión del vector a nuevas áreas) y, por ejemplo, los caballos del sur de Europa, que son hospedadores comunes de *H.marginatum* (1).

Las condiciones climáticas, por su parte, van a determinar la presencia de los hospedadores adecuados, pero también son esenciales para que las garrapatas puedan mantener su ciclo, siendo temperatura y humedad las dos variables principales. El rango de temperaturas en el que puede sobrevivir *H.marginatum* es muy amplio, pues es capaz de mantenerse en estado de hipobiosis en las temperaturas más bajas. Así podría aguantar incluso desde los  $-7^{\circ}\text{C}$ , reactivando su actividad a partir de los  $5^{\circ}\text{C}$ , y encontrando óptimas para el desarrollo de las larvas y los adultos temperaturas de unos  $15^{\circ}\text{C}$  y  $25^{\circ}\text{C}$  respectivamente. Se considera que hasta los  $30^{\circ}\text{C}$  son temperaturas adecuadas para su supervivencia (1). Este amplio rango de adaptación a la temperatura hace que el factor más crítico, en lo que al clima respecta, para la supervivencia de estas garrapatas sea la cantidad de vapor de agua en la atmósfera, de modo que pequeñas disminuciones en la humedad harían que se redujese de forma considerable la viabilidad de las mismas. Por tanto, esta característica hace que el cambio climático sea un factor determinante en la distribución de poblaciones de garrapatas desde África o el sur de Europa hacia el norte de Europa (11).



**Figura 4.** Distribución de *Hyalomma marginatum* en Europa, en enero de 2019 (1).

Por último, acciones como abandono de cultivos, cambios en el uso de la tierra o fragmentaciones del hábitat vegetal natural, no influyen tanto en la distribución o establecimiento de las garrapatas a nuevas regiones, sino en la interacción de las mismas con los humanos, haciendo a éstos más susceptibles de actuar como hospedadores, de adquirir el virus de la FHCC y de sufrir la enfermedad (1).

#### 1.4 LA ENFERMEDAD EN HUMANOS

En los humanos se puede adquirir la infección directamente por la picadura de algún ejemplar de *H.marginatum* portador, así como por el contacto estrecho con sangre, fluidos corporales, órganos o tejidos de animales u otras personas infectadas y virémicas (2).

Hay que tener en cuenta, por un lado, que la carga virémica en los humanos infectados es mayor en los estadios finales de la enfermedad y, por otro, que los animales infectados tienen periodos de viremia generalmente cortos. Además hay que recordar que estos últimos no sufren la enfermedad, sino que son portadores asintomáticos del virus (1). También es importante destacar que el porcentaje de garrapatas infectadas no es muy elevado, y que si se detecta pronto y se extrae del cuerpo de forma rápida y adecuada, la probabilidad de que transmita el virus es baja (12).

De este modo, la mayoría de los casos se dan en trabajadores relacionados con animales o la naturaleza, como ganaderos o personal relacionado con este sector, veterinarios, trabajadores agrícolas (por la susceptibilidad generada al modificar el medio, como se menciona en el apartado anterior), cazadores o personal de mataderos (sobre todo por la exposición a los tejidos de los animales infectados durante el sacrificio). Además, los aerosoles de los excrementos también pueden ser un medio de transmisión, por lo que éste cobra importancia de nuevo en la ganadería, pero también en los trabajadores del campo, por ejemplo, por la exposición a excrementos de roedores u otro tipo de animales en libertad (1,2).

La transmisión entre humanos, aunque es posible, no es muy frecuente. Los casos que se han producido se dan sobre todo a nivel hospitalario por transmisión nosocomial o por contacto con los fluidos corporales de la persona enferma (1,2). Otros mecanismos de transmisión, como la sexual, la vertical o a partir de transfusiones o trasplantes, son opciones que aún se están estudiando. Hay algunos casos descritos pero, hasta ahora, no se consideran vehículos de transmisión confirmados ni especialmente relevantes. Hay que mencionar también que el contagio por contacto directo entre personas es poco probable (1).

La gravedad de esta enfermedad puede ser muy variable, encontrando numerosos casos asintomáticos, un elevado número de casos que cursan con cuadros inespecíficos febriles y leves manifestaciones, y otros que presentan la enfermedad de forma grave. Aunque es difícil determinar el porcentaje de casos asintomáticos, diversos estudios realizados en zonas endémicas sugieren una media de un 80%. Aun así, la elevada letalidad y la gravedad de los síntomas en los casos en los que la enfermedad se desarrolla de forma agresiva, hace que este virus deba ser tratado y estudiado con un nivel de bioseguridad 4 (13).

La fiebre hemorrágica de Crimea-Congo se desarrolla, cuando el virus da lugar a sintomatología grave, en cuatro periodos que se diferencian por la evolución de la sintomatología: de incubación, pre-hemorrágico, hemorrágico y de convalecencia. El periodo de incubación suele durar un máximo de 13 días, variando principalmente en función del mecanismo mediante el cual se haya infectado el individuo: más corto cuando ocurre por picadura y más prolongado si se debe al contacto con fluidos de otros pacientes o animales infectados. El periodo pre-hemorrágico tiene una duración de unos 4-5 días y cursa con síntomas generales como fiebre, mareos o dolor de cabeza; va seguido del periodo hemorrágico, en el cual aparecen las hemorragias, tanto leves en forma de petequias, hasta graves a nivel del tracto digestivo, respiratorio o urinario. Este dura unos 2 o 3 días. A



continuación se llega al periodo de convalecencia, el cual puede presentar variedad de síntomas graves a nivel sistémico, como pérdida de memoria, pulso débil, polineuritis o pérdida de visión o de audición, entre otros (1).

La mortalidad de la FHCC es muy variable, encontrando rangos de entre el 3% y el 30% dependiendo del brote estudiado. En algunos ha llegado incluso a un 40%. Las causas suelen ser hepatitis fulminante, trombocitopenia, fallo multiorgánico, hemorragias masivas o shock, y suele producirse durante la segunda semana de la enfermedad (normalmente durante el periodo hemorrágico) (1,13). Por otro lado, los pacientes que se recuperan suelen notar la mejoría a partir del noveno día de enfermedad, y aún no se sabe si se genera inmunidad, pero hasta el momento no hay casos descritos de reinfección (1).

El diagnóstico de la enfermedad se realiza mediante la detección directa del virus, empleando PCR, o mediante la detección de anticuerpos con ELISA o pruebas de inmunofluorescencia, a partir de 7 días tras el comienzo de la enfermedad. Hay que tener en cuenta que las pruebas deberán realizarse en laboratorios de nivel 4, como se ha mencionado anteriormente (14).

En el tratamiento será esencial el tratamiento de soporte para asegurar la volemia y la reposición hidroelectrolítica. Hay que tener en cuenta que, debido al riesgo de hemorragias, se recomienda evitar los AINEs por su potencial acción sobre la coagulación, así como las administraciones intramusculares. El fármaco recomendado para controlar la fiebre es el paracetamol. Respecto a los antivirales, no se dispone de ningún fármaco con eficacia comprobada debido a la dificultad de realizar estudios por ser un virus asintomático en los animales. Así, se suele recurrir a ribavirina en los casos graves, a pesar de no disponer de estudios y de haber obtenido algunos resultados contradictorios, y en los últimos años se está utilizando favipiravir, que parece presentar una mayor tasa de supervivencia pero tampoco ha sido ensayado clínicamente para esta indicación. Además, no se dispone de vacunas eficaces, habiéndose ensayado tres prototipos experimentales que finalmente no fueron comercializados (13).

### 1.5 DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LA ENFERMEDAD

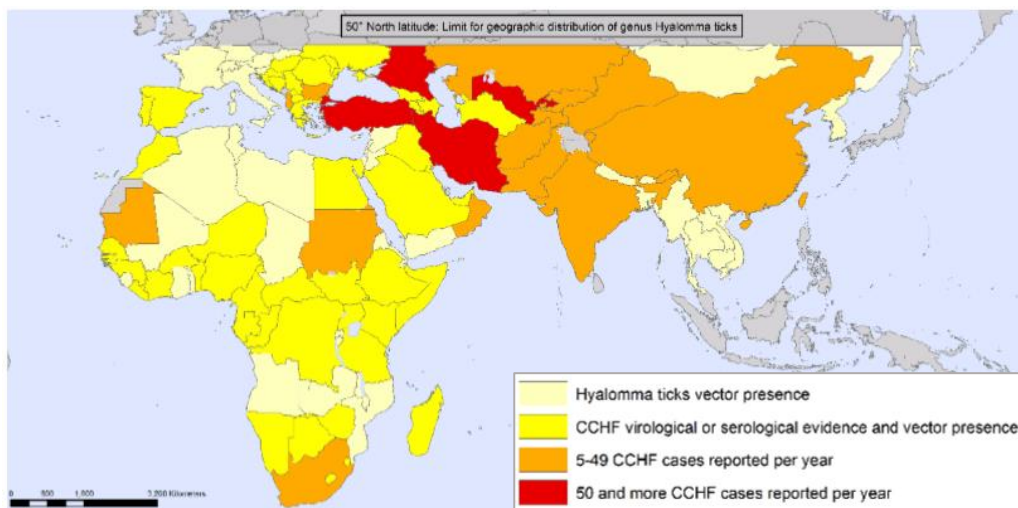


Figura 5. Distribución geográfica de la FHCC en 2017 (1).

Se trata de una de las enfermedades causadas por virus transmitidos por artrópodos más extendidas geográficamente en el mundo, ampliándose desde el sur de Rusia hasta el sur de África, pasando por la región del mar Negro. Además, si se comparan la Figura 5 con la Figura

4 se puede confirmar la coincidencia de la distribución de *Hyalomma* con la de la FHCC en Europa.

Como se observa en la Figura 5, la enfermedad es endémica en la zona de los Balcanes, registrándose en algunos países hasta más de 50 casos de FHCC al año. Rusia y otros países del sur de Asia y de África también tienen hasta 50 notificaciones al año, y observamos cómo uno de los países europeos más afectados es Bulgaria. En este último país se han detectado casos todos los años desde 2010 hasta 2016, sobre todo en primavera/verano y en personas expuestas a la picadura de la garrapata, como trabajadores agrícolas (1).

Además, se observa que el vector se ha extendido ya a numerosas regiones más septentrionales de Europa, detectándose incluso serología positiva en países del Este, España y Portugal. Aunque no sale reflejado en la Figura 5, también merece ser mencionada la aparición de algunos casos importados en Reino Unido y otros dos de infección nosocomial en Alemania en la última década.

Por último, se debe destacar que en Grecia se han encontrado algunas cepas del virus en garrapatas de otra especie diferente a la mencionada hasta ahora: *Rhipicephalus bursa*, también de la familia *Ixodidae* (1).

## 2. SITUACIÓN EN ESPAÑA

### 2.1 PRESENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LOS VECTORES

En España cada vez se encuentran presentes más ejemplares de garrapatas del género *Hyalomma*, siendo las especies más abundantes *H.marginatum* y *H.lusitanicum*. Se distribuyen sobre todo por el suroeste y el centro de la península.

*Hyalomma marginatum* aumenta su prevalencia en los meses de primavera, entre abril y junio, pero los inviernos suaves, cada vez más frecuentes, favorecen su supervivencia, haciendo que tanto la garrapata como el virus persistan durante más tiempo. Por lo tanto, si se mantiene la tendencia climática actual, lo más probable es que esta especie se expanda en los próximos años por toda la cuenca mediterránea (1).

Por otro lado, *Hyalomma lusitanicum* es más abundante sobre todo en la zona central de la península. Si se compara su hábitat con el de sus hospedadores, se encuentran coincidencias entre los estadios inmaduros y los conejos, y las formas adultas y los animales ungulados. En este caso, la garrapata es activa durante todo el año, encontrando en los meses de abril a octubre la máxima actividad, especialmente en junio, cuando suele haber un pico de presencia de formas adultas en la vegetación. Además, las parasitaciones presentan tres picos por las formas adultas (en febrero, junio y octubre) y un pico en julio-agosto por larvas y ninfas (15).

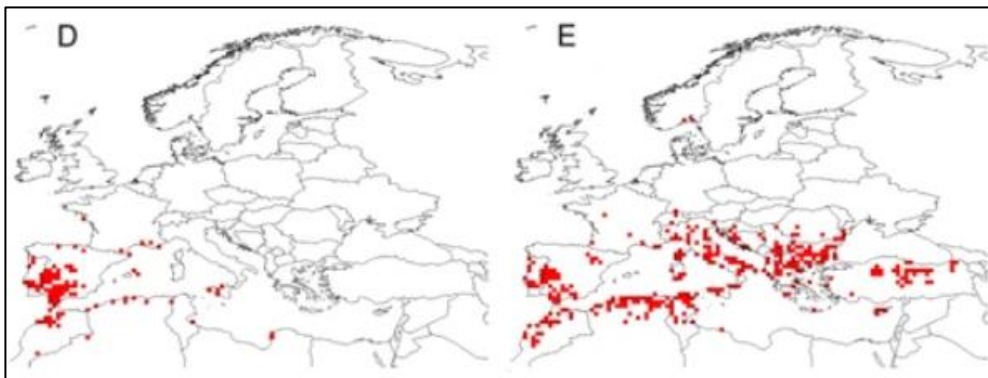


Figura 6. Distribución de *H.lusitanicum* (D) y *H.marginatum* (E) (16).

Por lo tanto, si se compara la distribución geográfica de ambas especies se observa que *H.marginatum* ya se encuentra muy extendida por toda la zona del mediterráneo. En España se han localizado ejemplares en Andalucía, Extremadura y Castilla-La Mancha principalmente, aunque también en la Comunidad Valenciana y La Rioja. *H.lusitanicum*, por su parte, está menos extendida, concentrándose sobre todo en el centro-sur de España y norte de Marruecos. En este caso, entre el 54 y el 97% de los ejemplares han sido encontrados en la vegetación de la Comunidad de Madrid y Castilla-La Mancha (1).

## 2.2 PRESENCIA Y CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS

Se han realizado numerosos estudios de genotipado del virus en las áreas donde la enfermedad es endémica, detectando diferentes genotipos que se corresponden con las diferentes regiones. Así, las cepas de virus de países africanos corresponden al genotipo III, las asiáticas al genotipo IV y las europeas a los genotipos V y VI (1).

En España, fue en el año 2010 cuando se detectó el virus de la FHCC por primera vez. El Centro de Investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR) estudió el genoma de 117 garrapatas extraídas de ciervos de Extremadura, detectando el genotipo III del virus en varios ejemplares. Aunque se estudiaron garrapatas de diferentes especies, todas las positivas fueron *H.lusitanicum* (1).

A partir de este primer estudio, los años posteriores se fueron realizando nuevos análisis en los que se incluían más regiones y otras especies de garrapatas. Estos estudios también resultaron positivos, pero solo para las garrapatas encontradas en Extremadura y, en su mayoría, en las de la misma especie que el estudio del CIBIR. Además, se debe mencionar que la proporción de ejemplares infectados en comparación con los ejemplares totales estudiados no fue muy elevada. (1) Por ejemplo, en uno de los estudios, realizado de 2011 a 2015 de forma coordinada por el Centro Nacional de Microbiología, la Universidad de Extremadura, el Hospital la Paz de Madrid y la Universidad de Zaragoza, resultaron positivas 44 de 1479 garrapatas analizadas, todas ellas *H.lusitanicum*, excepto una, de la especie *H.marginatum* (17).

Por otro lado, entre 2013 y 2015, el CIBIR, junto con la Universidad de Extremadura, llevó a cabo un estudio en el que se analizaron muestras de ganaderos y cazadores de las regiones cercanas a la detección de las primeras garrapatas positivas para el virus de la FHCC, pero todos los resultados fueron negativos (1).

## 2.3 CASOS HUMANOS REGISTRADOS

En 2016 la situación en España cambió, al detectarse por primera vez, el 1 de septiembre en la Comunidad de Madrid, a dos pacientes positivos para el virus de la FHCC. Las muestras analizadas dieron positivo para el genotipo III, el mismo que se había identificado años anteriores en las garrapatas positivas analizadas (1). Se debe tener en cuenta que hay más estudios disponibles sobre otros genotipos, como el V, que sobre el genotipo III. Como el desarrollo de la enfermedad podría variar entre los diferentes genotipos, el abordaje terapéutico de estos dos casos pudo verse dificultado por la escasez de información sobre esta variable específica de la enfermedad (18).

El primer caso fue un hombre de 62 años, que comenzó a tener síntomas el 16 de agosto y falleció a los nueve días. Dos días antes del comienzo de los síntomas, este paciente habría paseado por el campo en la zona de Ávila, y habría retirado una garrapata de su piel, pero sin referir signos de picadura (19).

El segundo caso fue asociado al anterior, pues correspondió a una trabajadora sanitaria que lo atendió entre el 19 y el 23 de agosto en la UCI, es decir, fue un contagio por transmisión nosocomial. Esta paciente, de 50 años, comenzó a presentar síntomas el 27 de agosto y estuvo ingresada hasta el 18 de septiembre en la Unidad de Aislamiento de Alto Nivel del Hospital Carlos III de Madrid. En este caso, la enfermedad fue superada con éxito, recuperándose la paciente por completo (19).

Tras la confirmación de que ambos eran casos de fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, se identificaron a más de 400 personas que habían mantenido contacto con los dos pacientes y se realizó un seguimiento de todas ellas hasta 14 días después de su exposición, sin detectar ningún nuevo caso positivo (1).

El tercer caso de FHCC en España se confirmó en agosto de 2018, cuando un hombre de 74 años falleció tras haberle picado alguna garrapata durante una cacería en la provincia de Badajoz (20). Al analizar las muestras se identificó un virus similar genéticamente a los casos anteriores, pero con cierta variación. En este caso, aunque también se clasificó como genotipo III, los segmentos S y L del RNA presentaban similitudes con el genotipo IV (típico de Asia) (1).

En mayo de 2019, en la Universidad de Salamanca, se confirmó el cuarto caso, correspondiente a un paciente que ingresó y se recuperó en mayo de 2018 (1).

Por último, el pasado 10 de junio de 2020, el Instituto Carlos III confirmó el quinto y último caso de FHCC en España. Se trata de otro hombre, de mediana edad, que a finales de mayo fue picado por una garrapata mientras se encontraba en una zona rural de Salamanca. Por ahora, a pesar de presentar síntomas, se encuentra estable, ingresado en el Hospital Clínico de Salamanca. Además, se han detectado nueve contactos cercanos al paciente, los cuales están siendo controlados y vigilados para poder detectar rápidamente posibles síntomas de contagio (21).

#### **2.4 ESTUDIOS REALIZADOS TRAS LA DETECCIÓN DE CASOS EN HUMANOS**

Tras ser detectados los dos primeros casos, el Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias inició un estudio para analizar el riesgo existente de infección por el virus de la FHCC en España y la situación actual. Este estudio se dividió en cuatro fases: las dos primeras centradas en el análisis de garrapatas, y la tercera y la cuarta en el análisis serológico de animales y humanos (1).

La primera fase consistió en la recolección y análisis de garrapatas encontradas tanto en animales silvestres como en ganado de regiones consideradas “de mayor riesgo”, de las Comunidades Autónomas de Madrid, Extremadura, Castilla-La Mancha y Castilla y León. La recolección se realizó entre septiembre de 2016 y febrero de 2017, concluyendo los análisis en marzo de 2017. El análisis se realizó en el Laboratorio de Arbovirus y Enfermedades Víricas Importadas, del Centro Nacional de Microbiología (LAEVI-CNM).

En total se estudiaron más de 9.500 garrapatas de once comarcas ganaderas, encontrando resultados positivos en siete de ellas: una de Madrid, otra de Castilla-La Mancha, otra de Castilla y León, y cuatro de Extremadura. Los ejemplares se dividieron en grupos, diferenciando las extraídas de animales domésticos y de animales silvestres, de modo que se pudo concluir que ninguna de las garrapatas recogidas del ganado estaban infectadas. Además, la mayoría de las garrapatas positivas pertenecían a la especie *Hyalomma lusitanicum* y fueron recogidas sobre ciervos. La identificación de las especies de garrapatas fue realizada por el Laboratorio de Entomología Médica, también del CNM (1).

La segunda fase de la investigación se desarrolló entre mayo y octubre de 2018. En ella se continuó con el estudio de garrapatas, pero en este caso capturadas sobre la vegetación. Esta vez se ampliaron las regiones incluidas en el estudio, abarcando también provincias de Andalucía e incluyendo nuevas provincias tanto de Castilla-La Mancha, como de Castilla y León. Se obtuvieron un total de 3.217 garrapatas, siendo el 80% de la especie *H.lusitanicum*, y siendo Ávila y Zamora las dos únicas provincias de las que no se obtuvo ningún ejemplar.

Al analizar las muestras en el CNM, las cuales se dividieron en 452 lotes, resultaron positivos 5 lotes de Cádiz (donde había 37 lotes en total) y 2 de Córdoba (donde correspondían 22 lotes) (1).



**Figura 7.** Resultados de la primera y la segunda fase del estudio en conjunto (1).

La tercera fase del estudio consistió en realizar análisis serológicos de animales de las zonas en las que se habían encontrado garrapatas en las fases anteriores. Por tanto, en esta fase volvieron a participar las Comunidades Autónomas de Andalucía, Madrid, Extremadura, Castilla-La Mancha y Castilla y León.

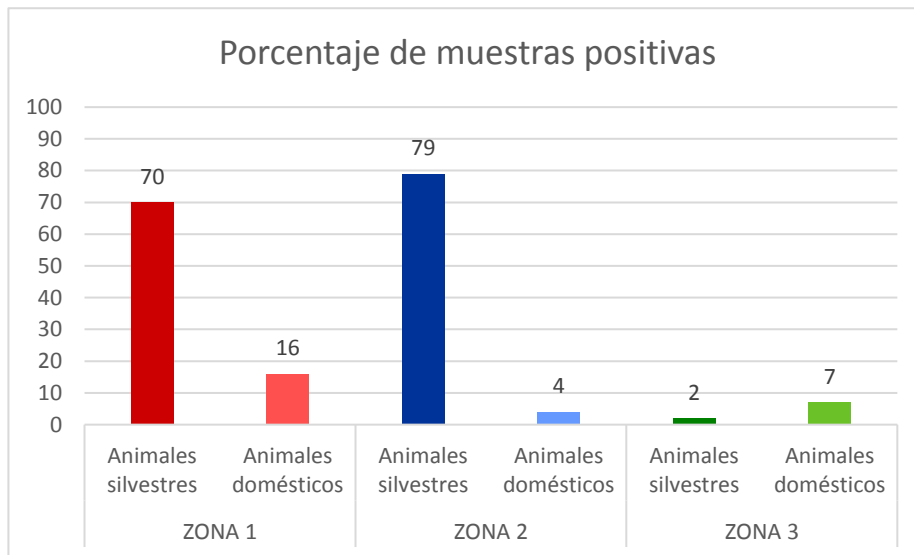
Esta fase se desarrolló en los primeros meses del año 2018, coordinada por el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, en colaboración con las Comunidades Autónomas mencionadas. Las muestras se recogieron de jabalíes, liebres y conejos o ungulados silvestres, así como de explotaciones de ganadería extensiva de vacas, ovejas y cabras. El requisito para estos últimos era que tuviesen más de 6 meses de edad y que hubiesen vivido toda la vida en una zona de riesgo similar (1).

Para poder comparar los resultados obtenidos, teniendo en cuenta los riesgos de exposición en cada región, se establecieron tres zonas. En cada zona se incluyeron las diferentes comarcas en función de su riesgo. Así, la Zona 1 correspondía a regiones en las que se habían localizado garrapatas infectadas, en la Zona 2 se incluían comarcas en las que se había encontrado *Hyalomma* spp. pero sin el virus, y la Zona 3 englobaba a las comarcas con baja probabilidad de presencia del vector (1).

Los resultados que se obtuvieron en el estudio se representan en la Tabla 1 y el Gráfico 1 que se observan a continuación.

**Tabla 1.** Datos de la tercera fase del estudio (elaboración propia).

|               |                     | Muestras totales | % de muestras positivas |
|---------------|---------------------|------------------|-------------------------|
| <b>ZONA 1</b> | Animales silvestres | 314              | 70%                     |
|               | Animales domésticos | 467              | 16%                     |
| <b>ZONA 2</b> | Animales silvestres | 206              | 79%                     |
|               | Animales domésticos | 309              | 4%                      |
| <b>ZONA 3</b> | Animales silvestres | 119              | 2%                      |
|               | Animales domésticos | 326              | 7%                      |



**Gráfico 1.** Resultados de la tercera fase del estudio (elaboración propia).

Las muestras fueron analizadas mediante ELISA indirecta para la detección de anticuerpos presentes en los sueros estudiados, en el Laboratorio Central de Veterinaria de Algete, pero no fueron realizadas pruebas específicas para la confirmación de los casos. La única excepción es la Zona 3, en la que todas las muestras positivas pertenecen a una misma explotación sometida a estudios más específicos y cuyos resultados sí han sido confirmados (1).

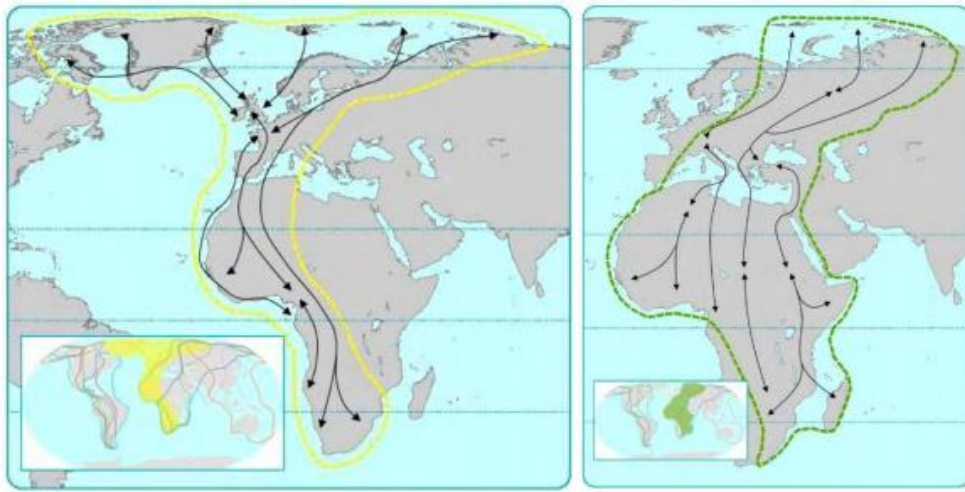
Por último, la cuarta fase de este estudio aún se encuentra en desarrollo. Consiste también en el análisis serológico, pero en este caso de humanos. Hasta el momento, no hay más datos disponibles al respecto (1).

## 2.5 EVALUACIÓN DEL RIESGO PARA ESPAÑA Y RECOMENDACIONES

Después de conocer todas las características principales tanto del virus como de su vector, así como los resultados de los estudios llevados a cabo en España, se puede afirmar que este país presenta todas las características necesarias para que el virus pueda mantenerse en circulación. Entre estas características se encuentran: la presencia de garrapatas susceptibles de actuar como vectores, además ampliamente distribuidas, la presencia confirmada del propio virus, la presencia de animales potencialmente hospedadores que podrán amplificar el ciclo, y las condiciones ambientales adecuadas (1).

Los diferentes estudios genéticos que se han realizado del virus han permitido conocer que probablemente su introducción a la península se ha producido a través de aves migratorias procedentes de África, pues la mayoría de las cepas coinciden en un elevado porcentaje con el genotipo III, endémico en esta región. Además, dos de las ocho grandes rutas migratorias de aves que existen pasan por España, sirviendo de paso para aquellas aves que viajan de

África al centro o norte de Europa (22). Esta característica se suma a las anteriores para hacer de la Península Ibérica un área susceptible de desarrollar casos autóctonos de FHCC.



**Figura 8.** Rutas migratorias de aves que pasan por España: ruta del Atlántico este (izquierda) y ruta del Mar Negro y Mediterráneo (derecha).

A raíz de este dato, hay que mencionar que respecto al tercer caso de FHCC que hubo en España, en el que la cepa de virus presentaba similitudes con el genotipo IV (asiático), todavía no se conoce su origen y aún debe analizarse con más detalle para poder determinar su procedencia.

Respecto a la migración de las aves cabe destacar que en los últimos años su tendencia está cambiando debido a los efectos del cambio climático. Aunque este es un tema muy amplio, se debe mencionar que el aumento de las temperaturas está haciendo que las aves acorten sus migraciones, de modo que algunas de migración larga pasan a ser de migración media, y que las de migración media se convierten en sedentarias. Esto se debe a que los desplazamientos los realizan en busca de alimento adecuado o de condiciones óptimas para su reproducción, entre otros motivos, pero el cambio de las condiciones ambientales está favoreciendo el hecho de que ya no sean necesarios estos movimientos. Además, la temprana llegada de la primavera también viene acompañada de la temprana llegada de las aves migratorias que pasan por España en los meses más calurosos (23). Todo esto hace plantearse que el cambio climático también influye en la expansión del virus de la FHCC, no solo por aportar condiciones óptimas para la supervivencia de su vector, sino por afectar también a los mecanismos de distribución o amplificación del mismo.

Vistas todas estas características, se puede afirmar que algunas regiones de España presentan un riesgo moderado de que se produzcan nuevos casos esporádicos de enfermedad. A pesar de esto, y aunque la letalidad de esta infección sea elevada, se considera que el impacto de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo en este país es bajo, pues el número de personas a las que puede afectar no es elevado y actualmente disponemos de datos, información y medios suficientes para poder aislar y controlar los posibles casos (1).

Se debe tener en cuenta también que los estudios realizados hasta ahora son bastante escasos, aunque hayan permitido determinar el riesgo relativo y la importancia creciente de esta enfermedad en España. Además, la mayoría de las garrapatas que han resultado positivas para el virus son *H.lusitanicum*, especie que habitualmente no parasita aves, pero esto puede

deberse a sesgos en los estudios, como las épocas de recogida de las garrapatas, o puede que realmente sea una muestra de que esta especie esté desplazando a *H.marginatum* (1).

Por último, se deben realizar ciertas recomendaciones para que el riesgo que supone esta enfermedad en España no aumente. Lo más importante que hay que tener en cuenta es que la probabilidad de que una persona se infecte viene determinada, principalmente, por su exposición a la picadura de las garrapatas. Por tanto, será esencial la realización de campañas de prevención de la picadura en personas que estén potencialmente expuestas, como trabajadores y trabajadoras en contacto con la naturaleza. Del mismo modo, será importante formar también a personas que trabajen en contacto con los animales, por la posibilidad de contagio a partir de sus fluidos. Además, se debe incrementar el estudio y control del virus a todos los niveles, tanto controlando la expansión del vector, como aumentando los estudios serológicos de la población humana. Para ello, se recomienda potenciar la coordinación entre los diferentes organismos institucionales, tanto a nivel local como nacional. Por último, pero no por ello menos importante, es de gran relevancia formar a los profesionales sanitarios para que conozcan las medidas de prevención, de diagnóstico precoz y de actuación en caso de nuevas infecciones por este virus (1).

### **CONCLUSIONES**

- La fiebre hemorrágica de Crimea-Congo es una enfermedad de carácter zoonótico producida por un virus, del género *Orthonairovirus*, transmitido por garrapatas del género *Hyalomma*.
- En España, se ha confirmado la presencia tanto del vector (sobre todo la especie *H.lusitanicum*) como del virus en varias regiones y hospedadores, sobre todo del oeste peninsular, dando lugar a un riesgo moderado de aparición de nuevos casos.
- Desde el año 2016 se han detectado cinco casos autóctonos, cuatro de ellos provocados por picaduras de garrapatas, y uno secundario por transmisión nosocomial.
- El cambio climático influye en la expansión del virus a dos niveles, ambos relacionados con su vector. Por un lado, el aumento de temperaturas permite la actividad del vector durante más tiempo a lo largo del año, y por otro, las aves migratorias, responsables en gran medida de la introducción del vector a nuevos territorios, están cambiando sus hábitos de desplazamiento.
- Deben realizarse estudios más amplios y exhaustivos para poder determinar con seguridad el impacto que puede tener este virus sobre la salud de la población y cuál es su verdadera circulación en este territorio.



## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Informe de situación y evaluación del riesgo de transmisión del virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo en España. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019.
2. Organización Mundial de la Salud. Fiebre Hemorrágica de Crimea-Congo. [Internet]. 31 Ene 2013 [consultado 22 May 2020] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/crimean-congo-haemorrhagic-fever>.
3. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). ICTV Internet. [Internet]. 2020 [consultado 08 Jun 2020]. Disponible en: [https://talk.ictvinternet.org/taxonomy/p/taxonomy-history?taxnode\\_id=201900070](https://talk.ictvinternet.org/taxonomy/p/taxonomy-history?taxnode_id=201900070).
4. Romero ME. Fiebre Hemorrágica del Virus Crimea-Congo. Trabajo de Fin de Grado. Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla, Departamento de Microbiología y Parasitología; 2017.
5. Carroll S, Bird B, Rollin P, Nichol S. Ancient common ancestry of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Molecular Phylogenetics and Evolution*. 2010; 55(3): 1103-1110.
6. Zivcec M, Scholte F, Spiropoulou C, Spengler J, Bergeron E. Molecular Insights into Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus. *Viruses*. [Internet]. 2016 [consultado 23 May 2020]; 8(4): 106. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4848600/>
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) [Internet]. 2013 [consultado 02 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vhf/crimean-congo/resources/virus-ecology.html>.
8. Polanco-Echeverry DN, Ríos-Osorio LA. Aspectos biológicos y ecológicos de las garrapatas duras. *Corpoica Cienc Tecnol Agropecuaria*. [Internet]. 2016 [consultado 02 Jun 2020]; 17(1): 81-95. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/ccta/v17n1/v17n1a08.pdf>
9. Sang R et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Hyalommid ticks, Northeastern Kenya. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17(8): 1502-1505.
10. López-Vélez R, Molina R. Cambio climático en España y riesgo de enfermedades infecciosas y parasitarias transmitidas por artrópodos y roedores. *Rev Esp Salud Pública*. 2005; 79(2): 177-190.
11. Estrada-Peña A, Ayllón N, de la Fuente J. Impact of climate trends on tick-borne pathogen transmission. *Front Physiol*. [Internet]. 2012 [consultado 03 Jun 2020]; 3: 64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3313475/>
12. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Fiebre Hemorrágica Crimea-Congo. *Portalfarma*. [Internet]. 2017 [consultado 04 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.portalfarma.com/Profesionales/campanaspf/Asesoramiento-salud-publica/Paginas/Fiebre-hemorragica-Crimea-Congo.aspx>.
13. De la Calle-Prieto F et al. Manejo terapéutico de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. [Internet]. 2018 [consultado 04 Jun 2020]; 36(8): 517-522. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-manejo-terapeutico-fiebre-hemorragica-crimea-congo-S0213005X17301404>
14. Escadafal C et al. First international external quality assessment of molecular detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. [Internet].

- 2012 [consultado 06 Jun 2020]. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0001706>
15. Valcárcel F, González J, Pérez JL, Tercero J, Olmeda AS. Long-Term Ecological Study of Host-Seeking Adults of *Hyalomma lusitanicum* (Acari: Ixodidae) in a Meso-Mediterranean Climate. *J Med Entomol*. 2016; 53(1): 221-224.
  16. Williams HW, Cross DE, Crump HL, Drost CJ, Thomas CJ. Climate suitability for European ticks: assessing species distribution models against null models and projection under AR5 climate. *Parasites & Vectors*. [Internet]. 28 Ago 2015 [consultado 10 Jun 2020]; 8(440). Disponible en: <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-015-1046-4>
  17. Negredo A et al. Survey of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Enzootic Focus, Spain, 2011–2015. *Emerging Infectious Diseases*. [Internet]. 2019 [consultado 10 Jun 2020]; 25(6): 1177-1184. Disponible en: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/25/6/18-0877\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/25/6/18-0877_article)
  18. Mora-Rillo M, Díaz-Menéndez M, Crespillo-Andújar C, Arribas JR. Autochthonous Crimean-Congo haemorrhagic fever in Spain: So much to learn. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2018; 36(3): 202.
  19. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Nota informativa sobre dos casos confirmados de fiebre hemorrágica de Crimea-Congo en España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 01 Sep 2016.
  20. Dirección General de Salud Pública, Madrid. Boletín de información de Alertas en Salud Pública. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. [Internet]. Actualizado 19 Jun 2020 [consultado 24 Jun 2020]. Disponible en: [https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/epid/informacion\\_de\\_alertas.pdf](https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/epid/informacion_de_alertas.pdf)
  21. elmundo.es [Internet] Madrid: El Mundo. "Detectan un nuevo caso de fiebre hemorrágica Crimea-Congo en Salamanca, el quinto en España desde 2016". 12 Jun 2020 [consultado 15 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.elmundo.es/ciencia-y-salud/salud/2020/06/11/5ee26164fdddf88d8b4737.html>
  22. Palomar Urbina AM. Papel de las aves en la dispersión de las garrapatas y microorganismos que vehiculan. Tesis doctoral. Facultad de Ciencia y Tecnología de la Universidad de La Rioja, Departamento de Agricultura y Alimentación; 2017.
  23. Proyecto Life Adaptamed. Life Adaptamed. [Internet]. 10 Abr 2019 [consultado 11 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.lifeadaptamed.eu/?p=1217>.