



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO  
SCHISTOSOMIASIS Y CAMBIO  
CLIMÁTICO: UNA AMENAZA PARA  
EUROPA**

Ángel López Brull

Tutor: Francisco Bolas Fernández

Febrero 2018

## Resumen

El cambio climático tiene múltiples efectos sobre la salud humana, entre ellos, el aumento de la incidencia de enfermedades infecciosas y no infecciosas. El incremento de temperaturas asociado a este fenómeno puede hacer que el número de casos de enfermedades parasitarias propias de zonas cálidas aumente en regiones templadas. Esto es lo que ocurre con la schistosomiasis urogenital, una patología que afecta a millones de personas alrededor del mundo y está considerada como una de las enfermedades tropicales olvidadas (Neglected Tropical Diseases). Aunque es endémica en diferentes países de África, un reciente brote en la isla de Córcega ha hecho saltar las alarmas de las autoridades sanitarias europeas. La naturaleza del parásito causante (un híbrido entre la especie *Schistosoma haematobium* que afecta a humanos y *Schistosoma bovis* que afecta a ganado) y la facilidad de introducción en una zona que no es endémica, evidencian la necesidad de aumentar el control y las medidas de prevención en zonas susceptibles para evitar una posible emergencia sanitaria en Europa.

**Palabras clave:** Cambio climático, enfermedades parasitarias, schistosomiasis, *S. haematobium*, Córcega, *B. truncatus*, hibridación introgresiva, ajuste ecológico, filtro de compatibilidad, filtro de viabilidad.

## Introducción

El cambio climático es definido por el Grupo Intergubernamental de Expertos sobre el Cambio Climático de la ONU como “un cambio en el clima que es atribuido directa o indirectamente a la actividad humana, que altera la composición de la atmósfera y que se añade a la variabilidad climática observada en diferentes períodos de tiempo” [1]. La causa principal de este fenómeno es el aumento de las emisiones de efecto invernadero (dióxido de carbono, metano y óxido nitroso entre otros) que son el principal producto del uso de combustibles fósiles. Estas emisiones han ido aumentando progresivamente desde la revolución industrial como consecuencia del crecimiento demográfico y económico. Actualmente, la concentración de estos gases en atmósfera alcanza los valores más altos en más de 800000 años y, desde la década de 1950, las emisiones de CO<sub>2</sub> casi se han triplicado [2]. Las consecuencias directas son el aumento de las temperaturas atmosféricas y oceánicas, lo que conlleva una subida del nivel del mar (por la fusión de las grandes masas de hielo) y una disminución de los recursos hidrológicos de agua dulce por evaporación [3]. Desde 1951 las temperaturas medias han incrementado

entre 0,5 y 1,3°C y el nivel del mar ha subido casi 0,05 metros [2]. Estos cambios globales generan un aumento de eventos meteorológicos extremos (sequías y períodos de lluvias intensas) y una disminución de la calidad del aire, produciendo un incremento de los movimientos de masas de población en busca de lugares con mejores condiciones [4] y un aumento de la vulnerabilidad del ser humano frente a enfermedades tanto infecciosas como no infecciosas [3]. Muchas de estas enfermedades no infecciosas (como trastornos respiratorios, cardíacos o psicológicos) están ligadas a fluctuaciones del clima y a sus consecuencias asociadas, según la OMS [5].

La transmisión de enfermedades infecciosas (transmitidas por vectores o transmitidas por agua y alimentos) se ve más afectada por el cambio climático [6], que influye sobre ellas modificando la población de reservorios o vectores del parásito y la duración de su ciclo vital [7]. El aumento de temperaturas generalizado y la intensificación de movimientos de población debidos a la globalización y al propio cambio climático puede hacer que parásitos originarios de zonas tropicales migren a zonas templadas [8] además de incrementarse la incidencia de enfermedades infecciosas, como el cólera, debido al aumento de inundaciones por la subida del nivel del mar junto con el aumento de temperaturas [3]. La aparición de parásitos en nuevas zonas debido al cambio climático puede además generar fenómenos de cambio de hospedador, es decir, el parásito es capaz de completar su ciclo biológico en la nueva situación geográfica en hospedadores de diferente especie a aquellos de su situación geográfica original. Este proceso conocido como “ecological fitting” o ajuste ecológico tiene un mayor impacto en la creación de nuevas relaciones complejas entre parásito y hospedador que el proceso de coevolución [9].

En la última década, pueden encontrarse ejemplos de brotes de enfermedades producidas por parásitos propios de zonas cálidas en Europa, una de las regiones más afectadas por el cambio climático en cuanto a aparición de nuevas enfermedades infecciosas se refiere según las predicciones [10]. Este es el caso del West Nile Virus [11], el dengue [12,13], la malaria [14] o el chikungunya [13], todas transmitidas por vectores artrópodos. El Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades (ECDC por sus siglas en inglés) publica mapas de distribución y guías de vigilancia de mosquitos, pulgas y otros artrópodos que son responsables de la transmisión de estas

enfermedades, lo que posibilita un alto grado de vigilancia para poder prevenir posibles brotes futuros [15].

Aunque las enfermedades transmitidas por vectores artrópodos son más estudiadas y levantan una mayor alerta [16], es importante destacar también el papel de enfermedades parasitarias transmitidas en sistemas de agua dulce y de manera más concreta aquellas transmitidas por moluscos. Dentro de este grupo, particularmente algunas especies de caracoles que habitan ríos, lagos y otros tipos de formaciones acuáticas terrestres y que son hospedadores intermediarios de especies de trematodos. Estos trematodos producen zoonosis, afectando en su ciclo vital tanto a animales como a hombres, y además pueden ver modificadas sus características epidemiológicas como consecuencia del calentamiento global [17]. La expansión de estos parásitos está ligada a la expansión de los caracoles vectores, y aunque podría esperarse que la expansión desde regiones endémicas de estos hospedadores intermediarios fuese limitada (por su baja capacidad de dispersión en comparación con los vectores artrópodos), en los últimos años se han detectado diferentes brotes en Europa.

Uno de los casos que ha preocupado a las autoridades sanitarias europeas es el reciente brote de schistosomiasis en la isla de Córcega, Francia [18]. Esta enfermedad está causada por trematodos del género *Schistosoma*, concretamente, el responsable de este brote fue *Schistosoma haematobium*, que produce schistosomiasis urogenital [19,20]. Existen 6 especies de *Schistosoma* que afectan al hombre, siendo las 3 mayoritarias *S. haematobium*, *S. mansoni* y *S. japonicum* (las dos últimas producen schistosomiasis intestinal). Los parásitos de este género tienen un ciclo vital indirecto en el que participa un hospedador intermediario de una especie de caracol específica para cada especie de *Schistosoma* (caracoles del género *Bulinus* para *S. haematobium*). El ciclo comienza con la expulsión de huevos por el hospedador definitivo (por orina en schistosomiasis urogenital y por heces en esquistosomiasis intestinal). Estos, en contacto con agua dulce, eclosionan y liberan un miracidio ciliado que nada hasta encontrar e infectar a un caracol hospedador intermediario. En el caracol, el parásito se reproduce de manera asexual durante 4 o 6 semanas y se forman cercarias con cola bifurcada, siendo la forma infectiva para los humanos. Estas salen del caracol por estimulación de la luz (horas de luz óptimas entre las 10 de la mañana y las 4 de la tarde) y pueden permanecer de manera infectiva en el agua de 1 a 3 días. Cuando entran en contacto con la piel humana, penetran la dermis

y pierden la cola, entrando en el torrente sanguíneo como schistostomula. Por la sangre migran por diferentes órganos hasta llegar al hígado. Aquí maduran hasta su forma adulta y migran otra vez hasta su destino final (venas de los plexos vesicales en el caso de *S. haematobium*). En cuanto a su distribución, *S. haematobium* afecta a los países de África subsahariana, oriente medio y la península arábiga. En zonas endémicas, la epidemiología varía en función de la edad (mayor intensidad de infección en niños de 8 a 15 años) y es común en viajeros, proviniendo la mayoría de los casos exportados de África [21]. La patología de la enfermedad depende mucho del momento de infección y de la situación inmunológica. Unas horas después de la infección, en personas primoinfectadas expuestas a los antígenos de schistosoma por primera vez (turistas principalmente), suele aparecer una urticaria localizada en la zona de entrada de la cercaria conocida como “prurito del nadador”. En muchos casos la schistosomiasis aguda es asintomática, pero de 1 a 4 semanas tras la infección, la migración de la schistostomula por el torrente sanguíneo puede producir una reacción sistémica de hipersensibilidad [19,20]. Esto es conocido como síndrome o fiebre de Katayama y cursa con un cuadro inespecífico (fiebre, dolor abdominal, diarrea, dolor muscular, tos no productiva, eosinofilia) que puede durar hasta 3 meses [22]. Una vez que el parásito está asentado en los plexos vesicales, comienza a producir huevos que migran de la luz de los vasos a la vejiga. Durante esta migración algunos quedan retenidos en los tejidos de la pared de la vejiga causando una respuesta inflamatoria con infiltrados de eosinófilos, que lleva a la formación de pólipos, ulceraciones e incluso fibrosis y calcificación. Esto es lo que produce los síntomas de la schistosomiasis urogenital (hematuria, dolor suprapúbico y quemazón al orinar) y puede evolucionar a patologías obstructivas renales por fibrosis crónica [19,20]. La hematuria (macroscópica o microscópica) es uno de los síntomas más comunes en viajeros, lo que puede originar la sospecha para el diagnóstico de esta enfermedad [23]. Además, existen diferentes comorbilidades asociadas a la infección como: infecciones bacterianas, afecciones reproductivas, carcinoma escamoso de vejiga [24] y mayor riesgo de contagio del VIH y de progresión de la enfermedad hacia el SIDA [25]. En cuanto al diagnóstico, la prueba gold standard es el análisis parasitológico de orina para la detección de huevos. La morfología de los huevos de *S. haematobium* es característica (huevos ovalados con una espícula terminal), lo que permite diferenciarlo de otras especies de helmintos y de otras especies de *Schistosoma* [19]. También existen ensayos serológicos que permiten detectar anticuerpos frente a antígenos de *Schistosoma*. Estos ensayos son útiles en el diagnóstico de la enfermedad en turistas que viajan a zonas endémicas, tengan o no

síntomas específicos, y con baja carga parasitaria (pueden dar negativo en el diagnóstico parasitológico). En estas personas con schistosomiasis leve se utilizan, además, uno o varios test serológicos combinados, lo que aumenta la sensibilidad [26,27,28]. Actualmente técnicas como la ultrasonografía de vejiga [29] o el desarrollo de nuevas herramientas moleculares facilitan el diagnóstico de esta enfermedad, aunque aún se necesitan encontrar ensayos más rápidos y sensibles [19,20,26].

La schistosomiasis urogenital es una enfermedad de la que se tiene constancia desde hace más de mil años [30]. En la actualidad existen más de 100 millones de infectados por *S.haematobium* en África sub-Sahariana [31] y está incluida por la OMS en la lista de enfermedades tropicales olvidadas (Neglected Tropical Diseases o NTDs) [32]. En Europa no es una enfermedad endémica, pero el brote ocurrido en Córcega en el 2013 puede ser el antecedente a la introducción de la enfermedad debido mayoritariamente al cambio climático. Por ello es necesario analizar este brote para comprender sus causas y prevenir una posible emergencia sanitaria en Europa.

## Objetivos

1. Exponer el brote de Córcega para comprender su alcance y sus características epidemiológicas
2. Analizar la posible relación entre el cambio climático y la introducción de *S.haematobium* en Europa.
3. Conocer el hábitat del hospedador intermediario en Europa para estimar la posible expansión de la schistosomiasis.
4. Comprobar que las herramientas para el control y la prevención actuales pueden utilizarse para el control de posibles brotes futuros.

## Material y métodos

Este trabajo consiste en una revisión bibliográfica. Se han realizado búsquedas de artículos científicos relacionados con la schistosomiasis y el brote de Córcega en diferentes bases de datos como PubMed, Science Direct o Google Scholar utilizando los términos “*Schistosoma*” y “Europe”. También se ha utilizado como fuentes las páginas web de la OMS y del ECDC.

## Resultados

En enero de 2014, un niño de 12 años procedente de Dusseldorf, Alemania, fue ingresado en el hospital tras presentar hematuria no dolorosa [33]. Tras realizarse una ultrasonografía, se detectó un ensanchamiento de la pared de la vejiga. El examen histológico del tejido vesical extraído mostraba una inflamación granulomatosa típica de la schistosomiasis. Esta sospecha se confirmó al observar huevos de *S. haematobium* en el análisis microscópico de orina. Con este diagnóstico se estudió al resto de miembros de la familia, encontrándose huevos de *S. haematobium* no viables en la orina del padre y un resultado positivo en las pruebas serológicas frente a antígenos del parásito tanto en el padre como en sus 3 hermanos, pero no en la madre. Cabe destacar que todos los que tuvieron un serodiagnóstico positivo eran asintomáticos. Esta familia declaró no haber viajado a ninguna zona donde la schistosomiasis fuese endémica, pero sí haber realizado un viaje en agosto de 2013 a Córcega para pasar las vacaciones de verano, donde todos los miembros de la familia, excepto la madre, se bañaron en el río Cavu.

Estos no son los únicos casos que se diagnosticaron al principio de 2014. En marzo de ese año, una niña de 4 años es ingresada en Toulouse, Francia, por sufrir hematuria macroscópica [34]. Tras realizar una ultrasonografía y cistoscopia de la vejiga se detecta un pólipo. Al examinar este pólipo en busca de parásitos se encuentran huevos de *S. haematobium*. Es entonces cuando se decide llevar a cabo un análisis parasitológico de la orina confirmando la presencia de huevos de *S. haematobium* viables. La familia de la paciente (familia A) indica que no ha viajado a ninguna zona endémica de schistosomiasis, pero que pasaron las vacaciones de verano de 2011 y 2013 en Córcega. Además, el padre de esta niña asegura tener hematuria sin etiología conocida desde 2012, por lo que se realiza un análisis parasitológico de orina y se descubren huevos de *S. haematobium*. Aparte de estos dos casos, un niño de 8 años perteneciente a otra familia (familia B) que había pasado las vacaciones con la familia A presenta hematuria desde el mes de febrero de 2013 y a su vez, una tercera familia (familia C) es investigada por pasar las vacaciones con la familia A (en 2011 y 2013) y con la familia B (en 2013). De las 11 personas que pertenecen a estas 3 familias (todos nacidos en Francia), 8 dieron positivo en las pruebas serológicas, pero sólo 6 presentaban huevos en el análisis de parasitológico de orina. Todos ellos se habían bañado durante sus vacaciones de verano al menos una vez en el río Cavu, en Córcega.

Otro de los casos es el de un niño francés de 12 años [35] que presenta hematuria desde marzo de 2014. La ultrasonografía reveló un engrosamiento de la pared de la vejiga, por lo que se sospechó de *S. haematobium*. El análisis de orina confirmó la presencia de huevos de este parásito y el diagnóstico serológico fue positivo para la infección por *Schistosoma*. Ninguno de sus parientes expulsó huevos por la orina, pero el padre y la hermana dieron positivo en el serodiagnóstico, mientras que la madre dio negativo. Esta familia aseguraba no haber abandonado el territorio francés, sólo declararon haber pasado unas semanas del mes de agosto de 2013 en Córcega, en Porto Vecchio, y haberse bañado en el río Cavu (todos excepto la madre).

La característica epidemiológica principal que une estos casos es el hecho de haberse bañado en el río Cavu durante los meses de verano de 2013 (principalmente durante el mes de agosto). Este río se encuentra en el sureste de Córcega, cerca de la localidad de Sainte Lucie de Porto Vecchio, un destino turístico durante los meses de verano debido a sus temperaturas cálidas y a la presencia de numerosos ríos con piscinas naturales donde se pueden realizar actividades acuáticas recreativas. Durante los meses de mayo a septiembre, llegan a Córcega más de 2,7 millones de turistas, siendo un 70% originarios de Francia y el 30% restante de otros países (italianos y alemanes mayoritariamente) [36].

Existen evidencias de que Córcega es hábitat natural de *B. truncatus*, la especie de caracol que es hospedador intermediario de *S. haematobium* [37]. Por ello, se llevó a cabo un estudio malacológico de la isla en varios puntos para confirmar la presencia de estos caracoles. Debido a que todos los infectados se bañaron en el río Cavu, se dispusieron diferentes lugares alrededor de este y otros dos ríos para la toma de muestras. Estos lugares fueron elegidos en función de aquellos en los que se habían bañado los turistas (por testimonios o fotos). Todos los caracoles encontrados fueron analizados para una infección patente de cercarias de *Schistosoma* [38]. Desde el 12 al 19 de mayo de 2014, se realizó un primer estudio malacológico donde se buscaron caracoles en 6 puntos diferentes, 4 correspondientes a zonas de baño del río y 2 a otros ríos cercanos (río Osu y río Tarcu). De los 148 caracoles encontrados, ninguno resultó infectado con *Schistosoma* [34]. El otro estudio malacológico se realizó de mayo a septiembre, buscando caracoles en 9 puntos diferentes del río donde se había bañado al menos uno de los pacientes. En este caso, se encontraron 3544 caracoles y ninguno de ellos produjo cercarias de *Schistosoma*, es decir, ninguno presentaba una infección patente [38].



Tras la aparición de los diferentes casos, el ECDC, en colaboración con el Instituto Nacional de Vigilancia Sanitaria de Francia, elaboró un “rapid risk assessment” donde se exponía la alerta, se informaba sobre la naturaleza del brote y el potencial riesgo para la población en Europa [18]. Además, las autoridades sanitarias francesas prohibieron el baño en el río Cavu durante el verano de 2014 [39] e iniciaron una campaña de screening a nivel nacional usando pruebas serológicas (ELISA, hemaglutinación y western blot) y examen directo de orina. Se realizaron las pruebas a 37.000 personas que estuvieron en contacto con el río durante los veranos de 2011 a 2013. Todos aquellos que dieron positivo en al menos una prueba serológica fueron considerados infectados. Como resultado de este screening, fueron diagnosticados 106 casos de schistosomiasis urogenital contagiada de manera autóctona en Córcega desde abril de 2014 a julio de 2015. De todos estos, sólo 32 fueron confirmados por aparición de huevos en orina o por evidencias histológicas. La mayoría de estos casos fueron asintomáticos (68 casos). También cabe destacar que sólo 31 casos fueron diagnosticados a pacientes residentes en Córcega, mientras que los 75 restantes fueron diagnosticados a pacientes de otras regiones de Francia [40].

No sólo se realizaron estas pruebas en pacientes originarios de Francia. Tras conocer el alcance del brote, personas de diferentes nacionalidades que habían visitado el río Cavu al menos una vez durante las temporadas de verano de 2011 a 2014 solicitaron que se les realizara el screening para comprobar si habían sido infectados por *S. haematobium*. Este es el caso de 43 turistas italianos que habían visitado Córcega durante este período y no habían estado en ningún país donde la schistosomiasis fuese endémica. En 6 de ellos se encontraron huevos en el análisis parasitológico de orina, sólo 2 tuvieron resultados positivos en las pruebas serológicas y 7 presentaban síntomas urogenitales y alta eosinofilia (sin dar positivo en pruebas serológicas) [41]. También se realizó un estudio de diferentes turistas de otras nacionalidades y que habían sido diagnosticados en sus países de origen durante octubre de 2014. Se encontraron 11 pacientes (8 alemanes, 2 canadienses y 1 belga) que habían visitado Córcega alguna vez durante los veranos de 2012 a 2014, además de haberse bañado en algún río de la isla (4 de estos declararon no haberse bañado en el río Cavu, pero sí en otros ríos). Todos ellos eran asintomáticos, aunque en las pruebas serológicas todos resultaron positivos o positivos débiles. En sólo uno de ellos se encontraron huevos en orina, confirmando el diagnóstico de infección por *Schistosoma* [42].

Una de las incógnitas de este caso era el posible origen de la especie causante de este brote de schistosomiasis. Al no ser una enfermedad endémica en Europa, era necesario caracterizar genéticamente los schistosomas de las personas infectadas en Córcega para poder conocer su origen y ayudar así con los estudios epidemiológicos para controlar futuros brotes. Además, se conoce que en regiones endémicas la hibridación introgresiva (introducción de genes o regiones de ADN de una especie a otra por un cruzamiento continuado) entre diferentes especies de schistosoma es algo habitual (sobre todo *S. haematobium* y *S. bovis* en Senegal y otros países africanos) y que puede afectar tanto a su patogenia cómo a su capacidad infectiva [43,44]. Por ello, se analizaron los huevos producidos por el niño alemán de 12 años infectado y se descubrió que su morfología era atípica. Esto generó la sospecha de que posiblemente los huevos no fueron producidos por una especie de schistosoma pura sino por un híbrido de *S. haematobium* con otra especie. Se realizó el estudio molecular de los huevos, ampliando por PCR un fragmento parcial del gen de la subunidad I de la enzima citocromo C oxidasa mitocondrial (*cox1*) y la región espaciadora de transcripción interna (ITS) de ADN ribosomal. La región *cox1* se encuentra considerablemente separada genéticamente entre ambas especies, por lo que es una buena herramienta para la identificación [44], y la región ITS es un potente marcador genético [45]. El análisis molecular confirmó la hipótesis, comprobando que los huevos expulsados pertenecían a un híbrido entre *S. haematobium* y *S.bovis* [46,47], una especie de *Schistosoma* que afecta al ganado y roedores. Tras este descubrimiento, se decidió realizar un análisis parasitológico de orina de los pacientes que habían dado un resultado positivo en la prueba de screening serológico. De todos ellos, se analizaron genéticamente los huevos expulsados por 12 pacientes (6 procedentes de Córcega y otros 6 del resto de Francia) y los posibles miracidios que se generaron en condiciones *in vitro*. De todos los huevos y miracidios estudiados, se encontró que todos presentaban la región ITS de *S. haematobium* (excepto un caso de *S. bovis*) y todas las secuencias *cox1* pertenecían a *S.bovis* o *S. haematobium*. En total, se encontraron 4 pacientes que producían sólo huevos híbridos, 4 que producían sólo huevos de especies puras, 3 que producían huevos tanto híbridos como puros y 1 que produjo un huevo de *S. haematobium* puro y un huevo de *S. bovis* puro (Fig.1) [38]. De todos los híbridos, el haplotipo más común es el Sb2, ya conocido por haber sido caracterizado antes en Senegal [44]. Tras esto se analizó si los miracidios híbridos viables eran compatibles con ejemplares de *B. truncatus* recogidos en el estudio malacológico de la isla, concluyendo que los caracoles eran vulnerables a la infección de los miracidios

híbridos. Se recuperaron las cercarias producidas por los caracoles y se consiguió la infección de varios hámsters de laboratorio, evidenciando que el ciclo de transmisión es posible. También se llevó a cabo un análisis serológico del ganado y ratones de campo que habitan las regiones cercanas al río Cavu para comprobar si algún animal estaba infectado con *S.bovis*, lo que confirmaría la hipótesis de que la hibridación se pudo haber producido en la misma isla, pero ninguno dio un resultado positivo [38].

El último caso de schistosomiasis adquirido en Córcega fue diagnosticado a un hombre francés en septiembre de 2015. Declaró haberse bañado junto con su familia en el río Cavu durante el mes de agosto. Sólo presentaba síntomas inespecíficos (dolor de cabeza y dolor abdominal) y los resultados de las pruebas serológicas para la infección de schistosoma no fueron concluyentes hasta la sexta semana de infección. En los análisis parasitológicos de orina no se encontraron huevos [48]. Aunque aún no ha habido un análisis molecular que confirme la conexión de este caso con el brote, la evidencia epidemiológica de que el paciente se bañó en el mismo río (y no en otros) y que no había visitado ningún país endémico confirma que la schistosomiasis sigue transmitiéndose de manera activa en Córcega, lo que puede hacer que se expanda a otros ríos de la isla o incluso a otros países del sur de Europa.

	Sequence identification		mtDNA cox1 haplotype code*	Genetic profile†
	rDNA ITS	mtDNA cox1		
<b>Patient 1</b>				
3 eggs	<i>Shaematobium</i>	<i>Sbovis</i>	Sb2	Hybrid
1 egg	<i>Shaematobium</i>	<i>Shaematobium</i>	ShB	Sh
<b>Patient 2</b>				
1 egg	<i>Shaematobium</i>	<i>Shaematobium</i>	ShD	Sh
1 egg	<i>Sbovis</i>	<i>Sbovis</i>	Sb2	Sb
<b>Patient 3</b>				
2 eggs	<i>Shaematobium</i>	<i>Sbovis</i>	Sb2	Hybrid
<b>Patient 4</b>				
7 miracidia	<i>Shaematobium</i>	<i>Shaematobium</i>	ShB	Sh
1 miracidium	<i>Shaematobium</i>	<i>Shaematobium</i>	ShC	Sh
<b>Patient 5‡</b>				
8 miracidia	<i>Shaematobium</i>	<i>Shaematobium</i>	ShA	Sh
<b>Patient 6‡</b>				
8 miracidia	<i>Shaematobium</i>	<i>Shaematobium</i>	ShA	Sh
<b>Patient 7</b>				
1 egg	<i>Shaematobium</i>	<i>Sbovis</i>	Sb1	Hybrid
2 eggs	<i>Shaematobium</i>	<i>Sbovis</i>	Sb2	Hybrid
1 egg	<i>Shaematobium</i>	<i>Sbovis</i>	Sb3	Hybrid
<b>Patient 8</b>				
6 miracidia	<i>Shaematobium</i>	<i>Shaematobium</i>	ShD	Sh
1 miracidium	<i>Shaematobium</i>	<i>Shaematobium</i>	ShE	Sh
1 miracidium	<i>Shaematobium</i>	<i>Shaematobium</i>	ShF	Sh
<b>Patient 9</b>				
1 miracidium	<i>Shaematobium</i>	<i>Sbovis</i>	Sb4	Hybrid
1 miracidium	<i>Shaematobium</i>	<i>Sbovis</i>	Sb5	Hybrid
1 miracidium	<i>Shaematobium</i>	<i>Sbovis</i>	Sb6	Hybrid
7 miracidia	<i>Shaematobium</i>	<i>Shaematobium</i>	ShD	Sh
<b>Patient 10§</b>				
5 miracidia	<i>Shaematobium</i>	<i>Sbovis</i>	Sb2	Hybrid
1 miracidium	<i>Shaematobium</i>	<i>Sbovis</i>	Sb7	Hybrid
<b>Patient 11§</b>				
1 miracidium	<i>Shaematobium</i>	<i>Shaematobium</i>	ShD	Sh
6 miracidia	<i>Shaematobium</i>	<i>Sbovis</i>	Sb2	Hybrid
1 miracidium	<i>Shaematobium</i>	<i>Sbovis</i>	Sb8	Hybrid
<b>Patient 12</b>				
5 miracidia	<i>Shaematobium</i>	<i>Sbovis</i>	Sb2	Hybrid

Fig. 1 Resultados del análisis molecular de huevos y miracidios (tomado de [38])

## Discusión

Tras observar los resultados, se puede comprobar el amplio alcance de este brote y cómo las autoridades sanitarias y científicas europeas no estaban preparadas para su control. Uno de los principales problemas de esta enfermedad es su difícil diagnóstico en personas con una infección reciente. Un gran número de pacientes de este brote no presentaban ningún síntoma y, en el caso de presentarlo, en muchos de ellos era difícil obtener un resultado positivo tanto en el diagnóstico serológico como en el parasitológico. Esto requiere el uso e implantación de otros métodos más sensibles para el diagnóstico de schistosomiasis aguda como las técnicas moleculares [26]. Entre ellas destaca la PCR en tiempo real para encontrar ADN libre de *S. haematobium* en suero, una herramienta desarrollada recientemente y que mejora la sensibilidad de diagnóstico en estos casos [49].

El estudio malacológico de la isla determinó que ninguno de los caracoles recogidos estaba infectado, por lo que no se pudo demostrar un ciclo de transmisión completo. Esto puede deberse a que se buscó una infección patente, cuando deberían haberse buscado señales de infección pre-patente, ya que la tasa de caracoles infectados en la naturaleza es muy baja. Aun así, en los ensayos de laboratorio los ejemplares de *B. truncatus* recogidos fueron vulnerables a la infección por los miracidios híbridos y fueron capaces de generar cercarias, por lo que, aunque no esté demostrado, el ciclo endémico de infección en la isla es muy posible [38]. Lo que nos lleva a una de las características más alarmantes de este brote: las continuas infecciones durante veranos consecutivos de las personas que se bañaban en el río Cavu. Existen dos hipótesis para intentar explicar esta situación [18,34]. La primera de ellas habla de la introducción de los huevos de *S. haematobium* por una persona infectada en el río Cavu a principios de verano de 2011 (cuando las condiciones para la transmisión eran favorables) y su mantenimiento durante los años posteriores. Esto implicaría el mantenimiento del ciclo durante el invierno y, por lo tanto, la supervivencia tanto del vector como del parásito. Las temperaturas máximas durante el invierno en Sainte Lucie de Porto-Vecchio no suben de los 15°C [50] y el rango de temperaturas de supervivencia de *B. truncatus* se encuentra entre los 2°C y 40°C, mientras que la temperatura óptima de infección de *B. truncatus* por *Schistosoma* se encuentra entre los 20°C y los 30°C [33], por lo que la supervivencia de los caracoles sería posible, pero no el mantenimiento de la infección. Además, los caracoles infectados tienen una tasa de supervivencia inferior a los no infectados, lo que les da menos

oportunidades de sobrevivir durante el invierno [18] y hace que esta hipótesis sea poco probable. La segunda hipótesis defiende la reintroducción del parásito a principios de verano de cada año por turistas o residentes de la isla infectados. Esta hipótesis es la más plausible ya que explicaría los diferentes casos en veranos de años diferentes, pero propone un escenario más difícil de controlar.

Uno de los hallazgos más importantes de este brote es que la especie responsable es un híbrido entre *S. haematobium* y *S. bovis*. Las especies híbridas poseen numerosas ventajas adaptativas frente a las especies parentales, cómo la ampliación de rango de hospedadores (las especies hijas pueden infectar a hospedadores de ambas especies parentales), que aumenta su distribución geográfica potencial [51]. La generación de híbridos por introgresión en especies de *Schistosoma* es habitual en zonas endémicas, pero ¿dónde se produjo la hibridación de la especie responsable de este brote? Para que se produzca este fenómeno es necesario que un individuo este infectado por parásitos de *S. haematobium* y de *S. bovis* y se produzca el entrecruzamiento. Esto es más probable en lugares donde ambas enfermedades se solapan simpátricamente (regiones de África dónde ambas son endémicas) y que haya ocurrido en ganado infectado con ambas especies de *Schistosoma*. En Córcega, la ausencia de ganado infectado con *S. bovis* indica que la especie híbrida no se generó en la isla, sino que fue importada desde alguna región endémica, probablemente Senegal ya que su haplotipo coincide. Además, el análisis de huevos y miracidios de las 12 personas infectadas indica que expulsaban híbridos de *S. haematobium* y *S. bovis* junto con especies puras de *S. haematobium*, algo que es común también en Senegal [43,44]. La principal línea de híbridos de este país africano (y la que mayor viabilidad presenta en la naturaleza) es la que se forma por introgresión de ADN mitocondrial de *S. bovis* hembra en el ADN de un *S. haematobium* macho, generando híbridos con la región Cox1 de ADN mitocondrial de *S. bovis* y la región ITS de ADN ribosomal de *S. haematobium* [43]. Este perfil coincide con los híbridos encontrados en los pacientes infectados en Córcega [Fig.1]. La aparición de huevos de *S. bovis* en uno de los pacientes sería la primera prueba de infección en humanos de este parásito. Sin embargo, *S. bovis* es un *Schistosoma* intestinal y no es posible la aparición de sus huevos en orina por lo que este resultado es debido probablemente a las limitaciones en las herramientas de detección molecular [38].

El último brote de schistosomiasis urogenital autóctono en Europa ocurrió a principios de siglo XX en Portugal, aproximadamente durante los años 1920 y 1970.

Evidencias morfológicas sugerían que el brote fue producido por *S. haematobium* y estudios experimentales demostraban la compatibilidad entre la especie local del vector y *S. haematobium* de diferentes cepas [52]. Pero existe una gran diferencia entre ambos brotes. Mientras que en Córcega el hospedador intermediario es *B. truncatus*, en Portugal fueron caracoles acuáticos de la especie *Planorbarius metidjensis* a los que se les atribuyó el papel de hospedador intermediario debido a que fueron encontrados diferentes ejemplares infectados durante el brote. Este descubrimiento era inesperado ya que *P. metidjensis* no es un hospedador intermediario característico de *S. haematobium* y se conoce que las especies de *Schistosoma* tienen alta especificidad por la especie de caracol vector. Se realizaron diferentes estudios para comprobar la compatibilidad de *P. metidjensis* de Portugal y *S. haematobium* en el laboratorio y todos ellos resultaron negativos. Una de las hipótesis para explicar estos resultados es que los caracoles de la especie *P. metidjensis* de Portugal no eran compatibles con *S. haematobium* puros, pero sí que pudieron ser infectados por un híbrido entre *S. haematobium* y *S. bovis* introducido desde algunas de las antiguas colonias portuguesas del norte de África (Angola, Mozambique o Guinea Bissau) [38]. Aunque en ese momento no existían herramientas moleculares para la caracterización genética, esta hipótesis se apoya en que se demostró que *P. metidjensis* de Portugal era susceptible a la infección de *S. bovis* [53], por lo que un híbrido entre *S. haematobium* y *S. bovis* sería compatible con *P. metidjensis* debido a la capacidad de las especies híbridas de infectar a los hospedadores de las especies parentales y, por lo tanto, de aumentar su rango de distribución geográfica. Este descubrimiento es especialmente relevante ya que ambas especies de caracoles habitan en suelo europeo y están ampliamente distribuidas. Concretamente, *P. metidjensis* se distribuye por toda la península ibérica y *B. truncatus* puede encontrarse en las islas mediterráneas (entre ellas Córcega), las zonas costeras del atlántico y del mediterráneo de la península ibérica, la zona costera occidental de Italia, Grecia y el sur de Francia [34,54]. El hecho de que tanto en el pasado brote de Portugal como en el actual de Córcega se haya demostrado que especies híbridas de *Schistosoma* hayan sido capaces de generar un ciclo completo de infección, junto con la presencia generalizada en territorio europeo de ambas especies que pueden actuar de hospedador intermediario, evidencia el riesgo que existe en Europa de la introducción del parásito en otros países. Esta situación estaría potenciada por el cambio climático y por la naturaleza híbrida del parásito, lo que favorecería la aparición de nuevos brotes y la posible endemización de la enfermedad.

Para poder analizar y prevenir los efectos del cambio climático sobre la diseminación de este parásito podemos recurrir a la teoría del filtro de dos pasos [54]. Las relaciones entre parásito y hospedador pueden ser analizadas a través de dos filtros de asociación: el filtro de encuentro (que requiere la superposición espacial y temporal de parásito y hospedador) y el filtro de compatibilidad (que determina la capacidad del parásito para realizar su ciclo vital en el hospedador). En la relación parásito-hospedador, los filtros son “fenotipos virtuales definidos tanto por el genoma del parásito cómo del hospedador” [54]. En el caso del parásito, los filtros necesitan estar abiertos para realizar su ciclo vital completo. La selección natural tiende a escoger genes que permiten tanto el encuentro entre parásito y hospedador (filtro de encuentro abierto) como la supervivencia del parásito (filtro de compatibilidad abierto). Por el contrario, los hospedadores tienden a tener sus filtros cerrados para no permitir la infección. De esta manera intentan evitar al parásito (filtro de encuentro cerrado) y su sistema inmune intentará matarlo (filtro de compatibilidad cerrado). Cuando estos filtros se encuentran abiertos al mismo tiempo tanto en el parásito como en el hospedador, es cuando se produce el riesgo de la aparición de una nueva enfermedad.

El cambio climático puede influir en la apertura de estos filtros en *S. haematobium*. El aumento de movimientos humanos debido a la globalización y al cambio climático entre Europa y países endémicos incrementa la probabilidad de importación de especies de *Schistosoma* que pueden: infectar vectores potenciales (como *B. truncatus* y *P. metidjensis*), realizar el cambio de especies de hospedadores intermediarios (por el fenómeno de ajuste ecológico) o incluso promover la hibridación entre especies. La hibridación es de por sí otro importante factor en la apertura de filtros del parásito ya que genera mejoras en el proceso de adaptación y aumenta la tasa de supervivencia frente a cambios ambientales rápidos con respecto a las especies parentales [51]. Entre las mejoras adaptativas se encuentran: la generación de fenotipos más infectivos; la ampliación del rango de hospedadores, que facilitaría la colonización de nuevos lugares y rompería la especificidad con el hospedador intermediario tradicional (favoreciendo el ajuste ecológico); el aumento del potencial de transmisión y la respuesta modificada al tratamiento [43,51]. También el aumento de temperaturas asociado al cambio climático influye en la apertura de filtros. Las predicciones marcan que en el sur de Europa (zona más vulnerable a la introducción de schistosomiasis urogenital por la alta densidad de especies de caracoles que pueden ser vectores potenciales) las temperaturas medias

aumentarán entre 1°C y 5°C en los próximos 100 años [55]. Esta tendencia puede provocar que las temperaturas se acerquen más a los valores óptimos de supervivencia de *Schistosoma* y de los hospedadores intermediarios [33]. Además, el aumento de temperaturas puede influir directamente en la distribución y número de caracoles, junto con los cambios de estacionalidad (veranos más largos y calurosos), que pueden aumentar el tiempo de liberación de cercarias por vectores [54]. Por último, existen estudios que demuestran que un aumento de temperatura puede afectar a la vulnerabilidad de caracoles frente a *Schistosoma*, convirtiendo un fenotipo resistente en uno compatible [56]. Observando estos datos, podemos concluir que el cambio climático y la hibridación junto con el proceso de ajuste ecológico asociado son factores que actúan de forma sinérgica en la apertura de filtros tanto de encuentro como de compatibilidad y aumentan el riesgo de futuros brotes en Europa e incluso del asentamiento de la schistosomiasis urogenital a largo plazo.

Tradicionalmente, el control y prevención de la enfermedad en zonas endémicas depende de la profilaxis química con praziquantel, la vigilancia de las poblaciones de caracoles, la gestión de recursos hídricos y la educación poblacional [19]. Aunque estas medidas pueden aplicarse para este brote, sus características (primer caso autóctono en Europa en años y producido por una especie híbrida) hacen que sea necesario buscar otras herramientas. Para poder prever futuros brotes, es necesario monitorizar y determinar la distribución geográfica exacta de los hospedadores intermediarios susceptibles en Europa [54]. Se pueden utilizar diferentes herramientas como la elaboración de modelos espaciales estadísticos, ADN ambiental (eDNA) que puede detectar vectores y parásitos en el medio ambiente pudiendo determinar su distribución junto con otras características permitiendo realizar mapas epidemiológicos [57], y estudiar en profundidad la susceptibilidad a *Schistosoma* de los posibles hospedadores intermediarios en Europa. También hay que tener en cuenta que el uso de praziquantel puede estar limitado ya que ya se han observado la aparición de algunas resistencias [58] y sabemos que las especies híbridas responden al tratamiento de manera diferente [51]. Aunque deben seguir buscándose otras alternativas terapéuticas válidas, ninguno de los pacientes tratados en el brote mostró signos de resistencia al tratamiento (todos los infectados fueron tratados con praziquantel). La posible aparición de resistencias al tratamiento con praziquantel requiere la investigación de nuevas vacunas que sean efectivas frente a formas infectivas de *Schistosoma* o frente a las formas adultas [59].



## Conclusiones

1. La transmisión autóctona de schistosomiasis urogenital en Córcega es una emergencia sanitaria que remarca el riesgo potencial para otras zonas susceptibles del sur de Europa.
2. Este brote evidencia la rápida capacidad de adaptación de esta especie híbrida de *Schistosoma* a un nuevo hábitat que, junto con las previsiones actuales de aumento de temperaturas debidas al cambio climático, hace necesaria la preparación de las autoridades europeas para posibles casos.
3. Existe constancia de la presencia generalizada de caracoles vectores de la especie *B. truncatus* y *P. metijdensis* en regiones del sur de Europa. Para poder controlar la aparición de nuevos casos, es necesario conocer con exactitud los lugares donde pueden encontrarse estas especies de caracoles y las características de su ciclo vital.
4. La toma de medidas preventivas puede apoyarse en estudios malacológicos (con herramientas tradicionales o moleculares) de los lugares donde pueden aparecer caracoles hospedadores intermediarios y en informar a la población sobre las características de la enfermedad y el ciclo vital del parásito para evitar el contagio.

## Referencias

1. IPCC, 2007: Cambio climático 2007 Informe de síntesis. Contribución de los Grupos de trabajo I, II y III al Quinto Informe de Evaluación del Grupo Intergubernamental de Expertos sobre el Cambio Climático. IPCC, Ginebra, Suiza. Disponible en [http://www.ipcc.ch/pdf/assessment-report/ar4/syr/ar4\\_syr\\_sp.pdf](http://www.ipcc.ch/pdf/assessment-report/ar4/syr/ar4_syr_sp.pdf)
2. IPCC, 2014: Cambio climático 2014: Informe de síntesis. Contribución de los Grupos de trabajo I, II y III al Quinto Informe de Evaluación del Grupo Intergubernamental de Expertos sobre el Cambio Climático. IPCC, Ginebra, Suiza. Disponible en [https://www.ipcc.ch/pdf/assessment-report/ar5/syr/SYR\\_AR5\\_FINAL\\_full\\_es.pdf](https://www.ipcc.ch/pdf/assessment-report/ar5/syr/SYR_AR5_FINAL_full_es.pdf)
3. Kim KH, Kabir E, Jahan SA. A review of the consequences of global climate change on human health. *J. Environ. Sci. Health.* 2014;32(3):299-318.
4. McMichael C. Climate change-related migrations and infectious diseases. *Virulence* 2015;6(6):548-553.
5. Organización Mundial de la Salud. Cambio Climático y Salud. 2016. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs266/es/>
6. Cerdá J, Valdivia G, Valenzuela T, Venegas J. Cambio climático y enfermedades infecciosas. Un nuevo escenario epidemiológico. *Rev Chile Infect* 2008;25(6):447-452.
7. McMichael AJ, Lindgren E. Climate change: present and future risks to health, and necessary responses (Review). *J Intern Med.* 2011;270:401-413.

8. US Climate Change Science Program. Analyses of the effects of global change on human health and welfare and human systems. Synthesis and Assessment Product 4.6 2008; 2/18-2/19
9. Brooks D, Hoberg E. How will global climate change affect parasite–host assemblages? *Trends in Parasitol* 2007;23(12):571-574.
10. Semenza JC, Suk JE, Estevez V, Kristie LE, Lindgren E. Mapping climate change vulnerabilities to infectious diseases in Europe. *Environ Health Perspect*. 2012;120(3):385-392.
11. Bezirtzoglou C, Dekas K, Charvalos E. Climate changes, environment and infection: Facts, scenarios and growing awareness from the public health community within Europe. *Anaerobe* 2011;17:337-340.
12. Bouzid M, Colón-Gonzalez FJ, Lung T, Lake IR, Hunter PR. Climate change and the emergence of vector-borne diseases in Europe: case study of dengue fever. *BMC Public Health* 2014;14:781.
13. Tomasello D, Schlagenhauf P. Chikungunya and dengue autochthonous cases in Europe, 2007-2012. *Trav Med Inf Dis* 2013;11(5):274-284.
14. Piperaki ET, Daikos GL. Malaria in Europe: emerging threat or minor nuisance? *Clini Microbiol Infect*. 2016;22(6):487-493.
15. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) Guidelines for the Surveillance of Native Mosquitoes in Europe, ECDC. 2014. Disponible en <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/surveillance-of%20native-mosquitoes%20-guidelines.pdf>
16. Puth LM, Post DM. Studying invasión: have we missed the boat? *Ecology Letters*. 2005;8:715-721.
17. Mas-Coma S, Valero MA, Bargues MD. Climate change effects on trematodiasis, with emphasis on zoonotic fascioliasis and schistosomiasis. *Vet Parasitol*. 2009;163:264-280.
18. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Local transmission of *Schistosoma haematobium* in Corsica, France – 16 May 2014. Stockholm: ECDC; 2014. Disponible en [https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/risk-assessment-Schistosoma%20haematobium-Corsica-update\\_TOR1N6.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/risk-assessment-Schistosoma%20haematobium-Corsica-update_TOR1N6.pdf)
19. Gryssels B. Schistosomiasis. *Infect Dis Clin North Am*. 2012;26(2):383-397.
20. Colley DG, Bustinduy AL, Secor WE, King CH. Human schistosomiasis. *Lancet*. 2014;383(9936):2253-2264.
21. Meltzer E, Schwartz E. Schistosomiasis: current epidemiology and management in travelers. *Curr Infect Dis Rep*. 2013;12(3):211-215.
22. Ross AG, Vickers D, Olds GR, Shah SM, McManus DP. Katayama síndrome. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(3):218-224.
23. Clerinx J, Van Gompel A. Schistosomiasis in travellers and migrants. *Travel Med Inf Dis*. 2011;9(1):6-24

24. Botelho MC, Machado JC, Correia da Costa JM. Schistosoma haematobium and bladder cancer: What lies beneath? *Virulence*. 2010;1(2):84-87.
25. Mbabazi PS, Andan O, Fitzgerald DW, Chitsulo L, Engels D, et al. Examining the relationship between Urogenital Schistosomiasis and HIV infection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(12):e1396
26. Weerakoon, KGAD, Gobert GN, Cai P, McManus DP. Advances in the Diagnosis of Human Schistosomiasis. *Clin Microb Rev*. 2015;28(4): 939-967.
27. Soentjens P, Cleinx J, Aerssens A, Cnops L, et al. Diagnosing acute schistosomiasis. *Clin Infect Dis*. 2014;58(2):304-305.
28. Sulahian A, Garin YJF, Izri A, Verret C, et al. Development and evaluation of a western blot kit for diagnosis of schistosomiasis. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005;12(4):548-551.
29. Richter J, Hatz C, Haussinger D. Ultrasound in tropical diseases. *Lancet*. 2003;362:900-902.
30. Jordan P. From Katayama to the Dakhla Oasis:the beginning of epidemiology and control of bilharzia. *Acta Tropica*. 2000;77:9-40.
31. Van der Werf MJ, de Vlas SJ, Brooker S, Looman CW, et al. Quantification of clinical morbidity associated with schistosome infection in sub-Saharan Africa. *Acta Tropica*. 2003;86(2-3)125-139.
32. World Health Organization. Neglected tropical diseases summary. 2018. Disponible en [http://www.who.int/neglected\\_diseases/diseases/summary/en/](http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/summary/en/)
33. Holtfreter MC, Moné H, Muller-Stover I, Mouahid G, Richter J. *Schistosoma haematobium* infections acquired in Corsica, France, August 2013. *Euro Surveill*. 2014;19(22):pii=20821
34. Berry A, Moné H, Iriart X, Mouahid G, et al. Schistosomiasis haematobium Corsica, France. *Emerg Inf Dis*. 2014;20(9):1595-1597
35. Brunet J, Pfaff AW, Hansmann Y, Gregorowicz G, et al. An unusual case of hematuria in a French family returning from Corsica. *Int Jour Inf Dis*. 2015;31:59-60
36. Agence du Tourisme de la Corse. Observation et strategie touristiques 2013; Disponible en: <http://www.bastia.aeroport.fr/Administration/accueil/pdf/pdfdosp20121227141029.pdf>
37. Viard F, Justy F, Jarne P. The influence of self-fertilization and population dynamics on the genetic structure of subdivided populations: a case study using microsatellite markers in freshwater snail *Bulinus truncatus*. *Evolution*, 1997; 51: 1518–1528.
38. Boissier J, Grech, Angelini S, Webster BL, Allienne JF, et al. Outbreak of urogenital schistosomiasis in Corsica (France): an epidemiological case study. *Lancet Inf Dis*. 2016;16(8):971-979
39. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Local transmission of *Schistosoma haematobium* in Corsica, France. First update – 23 July 2015. Stockholm: ECDC; 2015. Disponible en [https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/risk-assessment-Schistosoma%20haematobium-Corsica-update\\_TOR1N6.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/risk-assessment-Schistosoma%20haematobium-Corsica-update_TOR1N6.pdf)

40. Noel H, Ruello M, Maccary A, Pellat C, et al. Large outbreak of urogenital schistosomiasis acquired in Souther Corsica: monitoring the early signs of the endemicization?. *Clin Microb Inf.* 2017;pii:S1198-743X(17)30350-6
41. Beltrame A, Zammarchi L, Zuglian G, et al. Schistosomiasis Screening of Travelers from Italy with Possible Exposure in Corsica, France. *Emerg Inf Dis.* 2015;21(10):1887-1889
42. Gautret P, Mockenhaupt FP, von Sonnerburg F, Rothe C, et al. Local and International Implications of Schistosomiasis Acquired in Corsica, France. *Emerg Inf Dis.* 2015;21(10):1865-1868.
43. Huyse T, Webster BL, Geldof S, Stothard JR, Diaw OT, et al. Bidirectional Introgressive Hybridization between a Cattle and Human Schistosome Species. *PLoS Pathog.* 2009; 5(9): e1000571.
44. Webster BL, Diaw OT, Seye MM, Webster JP, Rollinson D. Introgressive Hybridization of *Schistosoma haematobium* Group Species in Senegal: Species Barrier Break Down between Ruminant and Human Schistosomes. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013; 7(4): e2110
45. Leger E, Webster JP. Hybridizations within the Genus *Schistosoma*: implications for evolution, epidemiology and control. *Parasitology.* 2017; 144(1): 65-80.
46. Moné H, Holtfreter MC, Alliennel JF, Mintsá-Nguemá R et al. Introgressive hybridizations of *Schistosoma haematobium* by *Schistosoma bovis* at the origin of the first case report of schistosomiasis in Corsica (France, Europe). *Parasitol Res.* 2015; 114: 4127-4133
47. Moné H, Holtfreter MC, Mouahid C, Richter J. Difficulties in Schistomiasis assessment, Corsica, France. *Emer Inf Dis.* 2016; 22(4):762-763.
48. Berry A, Fillaux J, Martin-Blondel G, Boissier J, et al. Evidence for a permanent presence of schistosomiasis in Corsica, France, 2015. *Euro Surveill.* 2016;21(1): pii=30100
49. Cnops L, Soentjens P, Clerinx J, Van Esbroeck M. A *Schistosoma haematobium*-Specific Real-Time PCR for Diagnosis of Urogenital Schistosomiasis in Serum Samples of International Travelers and Migrants. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(8):e2413
50. Clima: Saint Lucie de Porto Vecchio. Disponible en: <https://es.climate-data.org/location/279734/>
51. King KC, Stelkens RB, Webster JP, Smith DF, et al. Hybridization in Parasites: Consequences for Adaptative Evolution, Pathogenesis, and Public Health in a Changing World. *PLoS Pathog.* 2015;11(9):e1005098
52. Arfaa F, Massoud J, Chu KY. Susceptibility of Portuguese *Bulinus contortus* to Iranian strains of *Schistosoma haematobium* and *S. bovis*. *Bull World Health Organ.* 1967;37(1):165-166
53. Silva ML, Vicente FS, Avelino IC, Martin VR. Susceptibility of *Planorbium metidjensis* from Portugal and Spain to *Schistosoma bovis* from Salamanca, Spain. *Malacología.* 1977;16(1):251-254
54. Kincaid-Smith J, Rey O, Toulza E, Berry A, Boisser J. Emerging Schistosomiasis in Europe: A Need to Quantify the Risks. *Trends Parasitol.* 2017;33(8):600-609.
55. Gasparriani A, Guo Y, Sera F, Vicedo-Cabrera AM, et al. Projection of temperatura-related excess mortality under climate change scenarios. *Lancet Planet Health.* 2017;1(9):e360-e367

56. Ittiprasert W, Knight M. Reversing the Resistance Phenotype of the *Biomphalaria glabrata* Snail Host *Schistosoma mansoni* Infection by Temperature Modulation. *PLoS Pathog.* 2012;8(4):e1002677
57. Bass D, Stentiford GD, Littlewood DTJ, Hartikainen H. Diverse Applications of Environmental DNA Methods in Parasitology. *Trends in Parasitology.* 2015;31(10):499-513
58. Wang W, Wang L, Liang YS. Susceptibility or resistance of praziquantel in human schistosomiasis: a review. *Parasitol Res.* 2012;111:1871-1877.
59. McManus DP, Loukas A. Current Status of Vaccines for Schistosomiasis. *Clini Microb Rev.* 2008;21(1):225-242