

Trabajo final de grado
Facultad de farmacia



*“Fiebre hemorrágica de
Crímea-Congo”*
Evaluación del riesgo en España

Alumno: Óscar González Delgado

Profesor tutor: José Enrique Piñero Barroso

Curso 2016-2017

Índice:

1. Resumen	2
1.1. Abstract	3
2. Introducción	4
3. Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo	
3.1. El virus de la FHCC	5
3.2. El vector de la FHCC y su distribución geográfica	6
3.3. Ciclo biológico	8
3.3.1. Mantenimiento del Virus	9
3.4. Desarrollo de la enfermedad en humanos	
3.4.1. Transmisión	9
3.4.2. Signos y síntomas	9
3.4.3. Diagnóstico	10
3.4.4. Tratamiento	11
4. FHCC en Europa	12
5. FHCC en España	14
5.1. Casos clínicos	16
5.2. Antecedentes en Canarias	17
6. Influencia de las aves migratorias	18
7. Evaluación del riesgo para FHCC en España	19
8. Medidas aplicables para reducir el riesgo de infección en España	20
9. Conclusiones	21
10. Referencias	22

1. Resumen.

La fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (FHCC) es una enfermedad zoonótica cuyo agente causal es el virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (VFHCC), un Nairovirus de la familia Bunyaviridae que es transmitido por la picadura de garrapatas, siendo las del género *Hyalomma* las que actúan como vectores de la enfermedad. Estas garrapatas utilizan a pequeños vertebrados como hospedadores de las formas inmaduras de las mismas y a grandes herbívoros como hospedadores de las formas adultas, manteniendo un ciclo garrapata-animal-garrapata. La transmisión del virus también puede darse mediante el contacto directo con sangre o tejidos de ganado infectado, así como por contacto de sangre y fluidos entre personas.

Se trata de una de las patologías transmitida por garrapatas con mayor difusión a nivel mundial, siendo endémica en África, los Balcanes, Oriente medio y Asia.

El interés del presente trabajo viene marcado por la amplia distribución del vector transmisor en España, el impacto de la enfermedad en la zona europea de los Balcanes y la proximidad de nuestro país a África. Recientemente, en noviembre de 2010, se detectaron garrapatas de la especie *Hyalomma lusitanicum* infectadas con el virus en ciervos procedentes de Cáceres y se detectó el primer caso humano en España (Ávila) con carácter autóctono y no importado. Todo ello nos motiva a realizar una revisión de la evaluación del riesgo centrado en la distribución del vector, la posible relación filogenética de las distintas cepas encontradas del virus en distintos países y el papel que potencialmente juegan las aves migratorias que pasan por España en la diseminación de formas inmaduras infectadas del vector.

Palabras clave: Virus, Garrapata, Crimea, Hospedador, Fiebre, Hemorrágica.

1.1. Abstract.

The Crimean-Congo haemorrhagic fever is a zoonotic disease whose causative agent is the Crimean-Congo haemorrhagic fever virus, a Nairovirus of the Bunyaviridae family. The virus is transmitted by tick bites being the genus *Hyalomma*, the most efficient vector and largest reservoir of disease. Small vertebrates act as amplifying host of the immature (early stages) forms of the vector and large herbivores act as host of the adult forms perpetuating this way, the tick-animal-tick cycle. The transmission of the virus can also occur through direct contact with blood or tissues from infected livestock as well as blood contact and fluids between people.

It is one of the most expanded pathologies transmitted by ticks worldwide, being endemic in Africa, the Balkans, Middle East and Asia. These are countries located below 50° of north latitude, this coinciding with the geographical limits of the vector.

Taking into account the wide impact of the vector transmitter in Spain, the impact of the disease in the European Balkans area, the proximity of our country to Africa, the detection in november 2010 of *Hyalomma lusitanicum* ticks infected with the virus in deers from Caceres and the recent emergence of the first case in Spain (Avila) with an autochthonous and not imported character, is definitely a reason to motivate us to carry out a review of the risk assessment centered on the distribution of the vector, the possible phylogenetic relationships of the different countries and the role potentially played by migratory birds that pass through Spain in the dissemination of infected immature forms of the vector.

Key words : Virus, Tick, Crimean, Host, Fever, Haemorrhagic.

2. introducción.

El presente trabajo tiene como objetivo la evaluación del riesgo sanitario que presenta la FHCC en España y en la Comunidad de Canarias, así como realizar un informe de situación actualizado de la enfermedad.

Una vez identificados y descritos los distintos factores de riesgo que potencialmente permiten el desarrollo de la enfermedad, se enumerará una serie de medidas que evitarían entrar en contacto con el vector transmisor o con el virus causante de esta patología.

Para lograr éste cometido, la metodología usada se ha centrado principalmente en el estudio del vector, su distribución, revisión de los informes sobre sus capturas, frecuencia con la que aparece el virus e intentar vincular el posible papel que juegan las aves migratorias en la diseminación de garrapatas infectadas. También, se hace hincapié en el estudio del propio virus y la relación filogenética que pudiera darse entre las distintas cepas encontradas en distintos puntos geográficos y la posible asociación que pudiera tener el transporte o venta de ganado.

3. Fiebre Hemorrágica de Crimea-Congo

Esta enfermedad se describió por primera vez en la península de Crimea en 1944, cuando tropas soviéticas y trabajadores agrícolas adquirían el mismo por la picadura de *Hyalomma marginatum*. No fue hasta 1967 cuando se pudo aislar el virus y, en 1969, se consigue demostrar y asociar que este organismo era idéntico a un virus que se había aislado previamente de la sangre de personas en el Congo Belga, de ahí su nombre compuesto actual (1).

3.1. El virus de la FHCC.

Es un virus perteneciente al género *Nairovirus*, de la familia Bunyaviridae, estando formado por una cadena simple de ARN de polaridad negativa y cuyo genoma se encuentra fragmentado en 3 segmentos que reciben el nombre de S, M y L (*small, medium, large*). Esta fragmentación del genoma contribuye a la gran variabilidad genética presentada por éste virus, permitiendo la combinación entre segmentos de cepas diferentes que han coinfectado a un mismo individuo.

Debido a su elevada patogenicidad, a su potencial para causar brotes epidémicos y nosocomiales, a su grado de letalidad, a la inexistencia actual de vacuna efectiva y a las limitaciones de su tratamiento es clasificado como agente patógeno de clase 4, nivel de bioseguridad que representa los patógenos de alto riesgo (2, 6, 7).

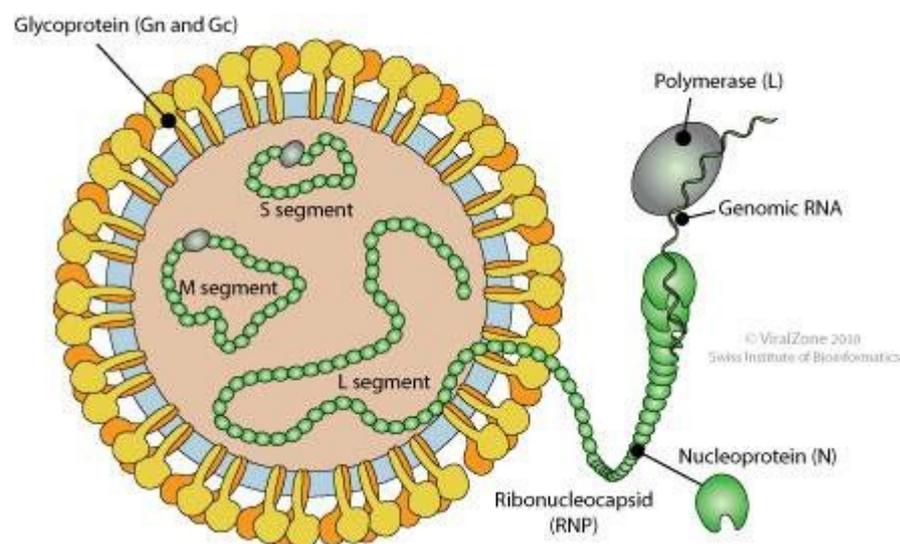


Imagen 1 . Corte transversal de la cápsida de un Bunyavirus, donde se diferencian los 3 segmentos del genoma. Imagen de EMEI (6).

3.2. El vector de la FHCC y su distribución geográfica.

La FHCC es una enfermedad que se transmite principalmente mediante la picadura de garrapatas infectadas con el virus.

Las garrapatas son ectoparásitos hematófagos pertenecientes a la clase Arachnida y al orden Ixodida (NCBI Taxonomy Browser, 2012). Los Ixódidos engloban 3 familias de las cuales dos (Ixodidae y Argasidae) están presentes en España.

El género *Hyalomma* pertenece al orden Ixodida, que se caracterizan por la presencia de una gran placa esclerotizada en la superficie dorsal conocida como “escudo”, recibiendo por ello el calificativo de garrapatas duras (3).



Imagen 2. *Hyalomma marginatum*, principal vector de la FHCC en Europa.
Fotografía del ECDC (4)

Estudios epidemiológicos y serológicos confirman que las garrapatas del género *Hyalomma* son los vectores más eficientes de esta enfermedad, actuando a su vez como reservorio del virus.

La distribución y la aparición de casos de FHCC encaja perfectamente con los límites geográficos donde se encuentra el vector, siendo los países de Europa, África y Asia situados por debajo de los 50° de latitud norte donde se presenta el género *Hyalomma*. Por tanto, la presencia del virus está condicionada a la existencia de dichas garrapatas y su ciclo de reproducción. La especie más estudiada, por ser el principal vector en Europa, es *H. marginatum*. Dicha especie se ha encontrado en Albania, Bosnia Herzegovina, Bulgaria, Chipre, Croacia, Francia, Grecia, Italia, Kosovo, Macedonia, Moldavia, Montenegro, Portugal, Rumania, Rusia, Serbia, España, Turquía y Ucrania. Siendo los países de la península Balcánica, como Turquía, Albania, Bulgaria y Kosovo los más afectados por la enfermedad (3, 4, 10).

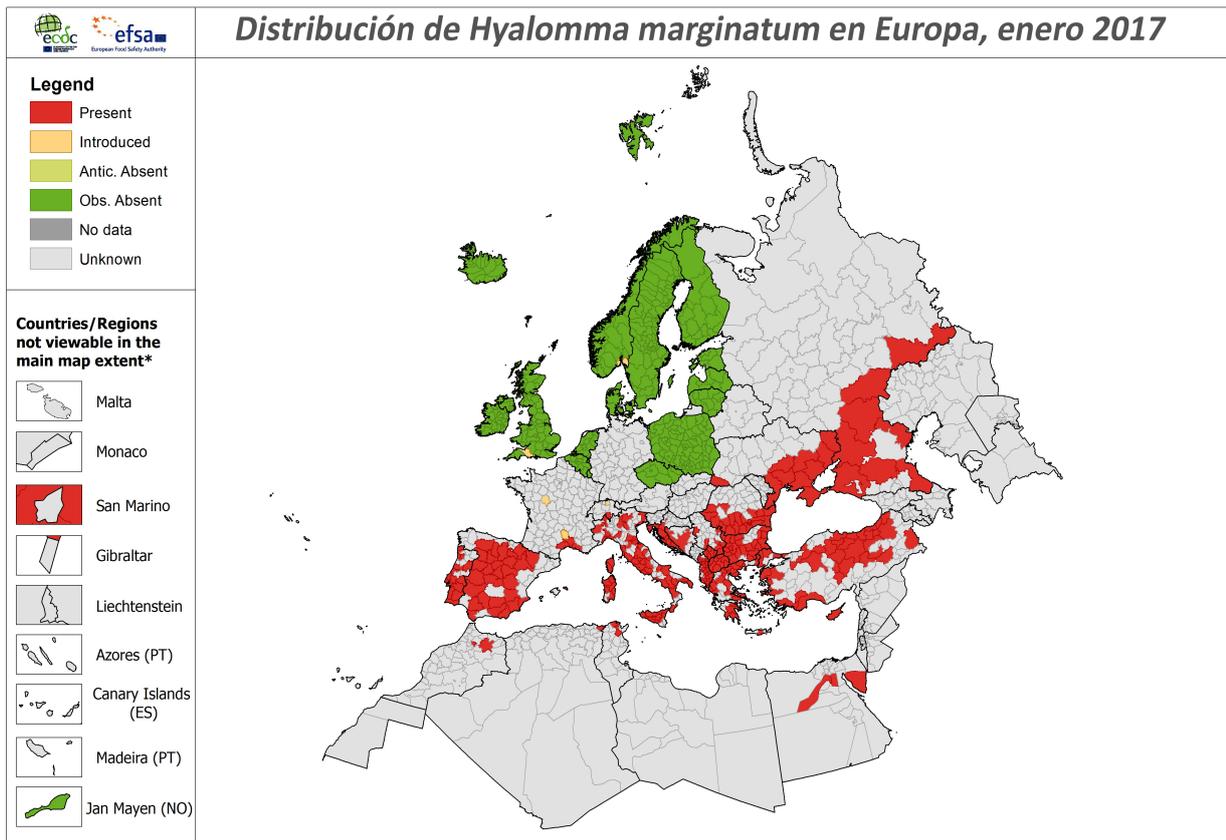


Imagen 3. Distribución de *H. marginatum* en Europa 2017. Imagen de ECDC

Los ectoparásitos, como las garrapatas, tienen relativamente poca movilidad por sí mismos, sin embargo pueden ser transportados a grandes distancias por sus hospedadores (aves migratorias, lepóridos, ungulados, etc.). Una vez en un hospedador permanece sobre él, para alimentarse, durante un periodo de tiempo más o menos prolongado (entre 10 y 30 días). La duración de dicho contacto, junto con la movilidad del hospedador, es uno de los factores que mejora su capacidad de dispersión.

La actividad de las garrapatas tiene un marcado carácter estacional y depende de factores como la temperatura ambiental. Comienza al principio de la primavera y alcanza un máximo durante el verano, tras la eclosión de los huevos y la aparición de una nueva generación de larvas. Esta actividad disminuye progresivamente durante el otoño, momento en el que se alimentan las ninfas, y durante los meses de invierno, cuando la mayoría de las especies entran en un estado de hibernación.

Las garrapatas del género *Hyalomma* están perfectamente adaptadas a climas semidesérticos, por lo que su máxima actividad suele darse en los meses cálidos y secos, pudiendo encontrarse en pequeña cantidad durante el resto del año. De forma general podemos decir que los adultos están más activos en primavera, entre abril y junio, mientras que las formas inmaduras son más abundantes en verano, con máximos en julio y agosto (3, 4).

3.3. Ciclo biológico.

El ciclo biológico de las garrapatas consta de 4 estadios: el huevo y tres estadios activos: larva, ninfa y adulto. *H. marginatum* se alimenta solo una vez en cada una de las etapas de su desarrollo y, si ingiere el virus, lo transmite transestadialmente o trasovaricamente al siguiente estadio, produciéndose así una transmisión horizontal mediante picadura a otro vertebrado (8). Estas garrapatas buscan a un hospedador, se alimentan y caen al suelo, donde llevan a cabo el desarrollo al siguiente estadio. En el caso de *H. marginatum*, la muda de larva a ninfa se lleva a cabo en el mismo hospedador, por lo que es la ninfa la que cae al suelo para transformarse en adulto. Esta especie necesita dos hospedadores y, por ello, los estadios inmaduros de *H. marginatum* suelen parasitar vertebrados de pequeño tamaño, como liebres o aves, mientras que las formas adultas suelen encontrarse en grandes ungulados como vacas, ciervos, jabalíes, camellos, cabras, ovejas etc. (3, 17).

Las hembras se alimentan lentamente, pudiendo llegar a ingerir hasta 100 veces su peso en sangre (6-9 días aproximadamente). Después de la fecundación, que se produce sobre el hospedador, las hembras terminan su repleción de sangre de forma mas rápida (4-5 días). Tras esto, caen del hospedador y comienzan la puesta de huevos en algún lugar con las condiciones adecuadas, como podría ser bajo el mantillo o el musgo en un bosque o en grietas de la pared de construcciones como perreras o establos. La humedad ambiental es la variable de mayor importancia para la supervivencia de la garrapata, reduciéndose la viabilidad de las fases en desarrollo cuando hay una humedad ambiental baja. El numero de huevos (hasta 16000) varia según la especie, el clima y la cantidad de sangre que ha ingerido. Tras la puesta de huevos la hembra muere.

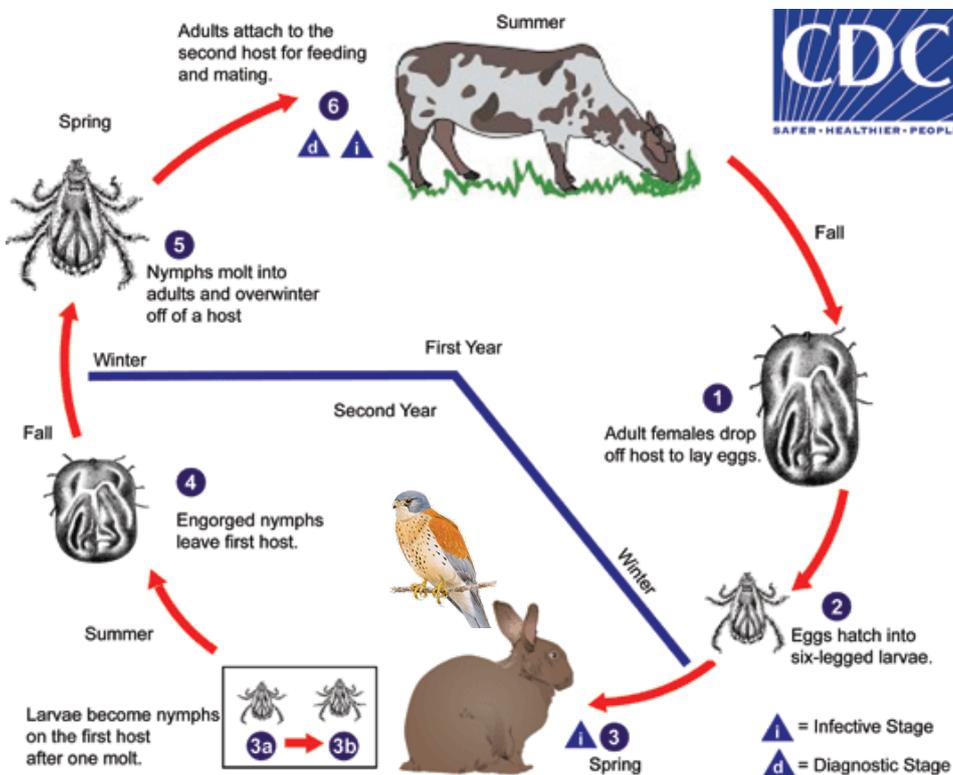


Imagen 4. Ciclo biológico típico de *H. marginatum* con 2 hospedadores (16).

Hay que tener en cuenta que la infección por el VFHCC en animales se ha demostrado que es subclínica, siendo el ser humano el único que aparentemente desarrolla la enfermedad, aunque los niveles de viremia en los hospedadores son suficientes para transmitir el virus a garrapatas no infectadas (17).

Normalmente, las picaduras a seres humanos son accidentales, ya que no son los hospedadores preferidos de las garrapatas, pero pueden suceder, especialmente en personas que desarrollan tareas en la agricultura, ganadería o que transitan por zonas donde habitan dichos parásitos (16).

3.3.1. Mantenimiento del virus.

El virus circula en la naturaleza en un ciclo garrapata-vertebrado-garrapata. Las fuentes más importantes para la distribución del virus parecen ser las formas inmaduras de *Hyalomma*, que tienden a parasitar pequeños vertebrados y aves que se alimentan en el suelo (2).

En la población de garrapatas se mantiene por transmisión transestadial y transovárica, con la coalimentación y transmisión venérea demostrada en *Hyalomma* spp. En el caso de la transmisión transestadial, ésta requiere la alimentación de las formas inmaduras (larva, ninfa) de la garrapata en animales infectados para que lo transmitan en los siguientes estadios (ninfa, adultos), pero siempre de una misma generación.

En la transmisión transovárica, el agente patógeno invade el ovario de la hembra de la garrapata e infecta los huevos de manera que las próximas generaciones de garrapatas pueden mantener un patógeno en el medio durante decenios (20).

3.4. Desarrollo de la enfermedad en humanos.

3.4.1. Transmisión.

La transmisión del VFHCC se produce por la picadura de la garrapata infectada o bien por contacto con la sangre o tejidos de animales infectados. La mayoría de los casos se han dado en personas relacionadas con la industria ganadera como trabajadores agrícolas, de mataderos y veterinarios. La transmisión también puede darse entre humanos cuando existe contacto estrecho con sangre, secreciones, órganos y fluidos corporales de personas infectadas (5, 20).

3.4.2. Signos y síntomas.

Estudios serológicos realizados en países endémicos con alta prevalencia de la enfermedad han revelado que, en los humanos, la infección puede cursar de manera asintomática, al igual que en los hospedadores animales. Es difícil establecer en qué

porcentaje se produce este hecho pero, un estudio en Turquía con mas de 3000 muestras analizadas, indicó que alrededor del 90% pudo haber tenido una infección subclínica (2).

El cuadro clínico de la enfermedad suele desarrollarse en 4 periodos o fases:

Periodo de incubación: El periodo de incubación está condicionado por la vía de transmisión del virus. Si la infección se da por picadura de garrapata generalmente presenta una duración de 1-3 días con un máximo de 9 días. Si la infección es por contacto con sangre o tejidos infectados es mas largo y se presenta normalmente durante 5-6 días, con un máximo de 13 días (18).

Periodo pre-hemorrágico: Cursa con fiebre alta de aparición brusca, cefalea intensa, mialgias y mareos. Tiene una duración aproximada de 4-5 días y se pueden presentar también náuseas, vómitos y diarrea así como hiperemia de cara, cuello o tórax, congestión ocular o conjuntivitis. También se han dado alteraciones cardiovasculares como bradicardia y presión arterial baja.

Periodo hemorrágico: Se presentan las manifestaciones hemorrágicas que cursan desde petequias hasta grandes hematomas en la piel y mucosas. Los principales sangrados se dan en la nariz, aparato digestivo (hematemesis, intraabdominal), útero (menometrorragias), tracto urinario (hematuria) o respiratorio (hemoptisis). En esta fase se da también frecuentemente hepato-esplenomegalia, en aproximadamente un tercio de los pacientes. También pueden llegar a producirse hemorragias cerebrales.

Periodo de convalecencia: En los pacientes que sobreviven, su recuperación comienza a los 10-20 días después de la aparición de la enfermedad y se caracteriza por debilidad generalizada, pulso débil, dificultad para respirar, polineuritis, dificultad visual y pérdida de capacidad auditiva y de memoria. La recuperación de los pacientes que superan la enfermedad es completa pero lenta. La enfermedad tiene una tasa de mortalidad que se sitúa entre el 10 y el 40%, aunque en los últimos brotes en países europeos (Turquía, Bulgaria y Rusia) la letalidad ha tenido una incidencia menor, situandose entre el 3-15%. En los casos mortales la muerte sobreviene en la segunda semana (2, 7, 18, 19).

3.4.3. Diagnóstico.

Los análisis de las muestras de los pacientes infectados entrañan un riesgo biológico extremo y sólo deben realizarse bajo medidas de máxima contención biológica. El diagnóstico de laboratorio se hace en el laboratorio de referencia del Centro Nacional de Microbiología (CNM) o en las comunidades autónomas que dispongan de las técnicas diagnósticas apropiadas y validadas (8).

La prueba que se realiza en el CNM consiste en una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con transcriptasa inversa (RT-PCR), siendo esta una prueba sensible y rápida (2).

La infección por el virus también puede diagnosticarse mediante otras pruebas como pueden ser:

- ELISA: Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
- Inmunofluorescencia indirecta : Inmunomarcación con anticuerpos unidos químicamente a una sustancia fluorescente para demostrar la presencia en este caso de IgM e IgG específica del virus
- Cultivos: Detectan altas concentraciones de virus, siendo útil solo en los primeros 5 días de la enfermedad.

3.4.4. Tratamiento.

El tratamiento de soporte o sostén es, principalmente, a lo que se recurre para el tratamiento de los casos de esta enfermedad. Se basa en el mantenimiento del equilibrio en el balance de fluidos y electrolitos, volumen circulatorio y la presión arterial. Se realizan transfusiones de plaquetas, plasma fresco congelado y hematíes. Está contraindicado el uso de inyecciones intramusculares, aspirina, antiinflamatorios no esteroideos y terapias anticoagulantes.

Los fármacos antivirales que han sido utilizados son la Ribavirina y el Favipiravir, pero no existen ensayos clínicos que avalen su eficacia. La eficacia de estos dos fármacos ha sido probada mediante estudio observacional, comprobándose un aumento de la actividad cuando han sido administrados en los primeros días que se ha manifestado la enfermedad (2, 18).

Actualmente, no existe ninguna vacuna efectiva validada para prevenir la enfermedad.

4. La Fiebre Hemorrágica de Crimea-Congo en Europa.

La fiebre hemorrágica de Crimea-Congo se considera actualmente una enfermedad emergente en ciertos países de Europa, donde es endémica. Según el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC), los principales factores de riesgo para la introducción y propagación de la enfermedad en Europa son la presencia y expansión de garrapatas del género *Hyalomma*, en particular aquellas especies asociadas a aves migratorias a las que parasita y con las que puede transportarse, así como la presencia del virus en los Balcanes (14).

En los últimos años se han producido en Europa brotes importantes de esta enfermedad, notificándose casos en Bulgaria, Turquía, Albania, Armenia, Kazajstán, Kosovo, Rusia, Serbia, Tayikistán, Turkmenistán, Ucrania y Uzbekistán. En Grecia se informó de un caso en 2008 y en Reino Unido, en 2014, se comunicó un caso importado desde Bulgaria.

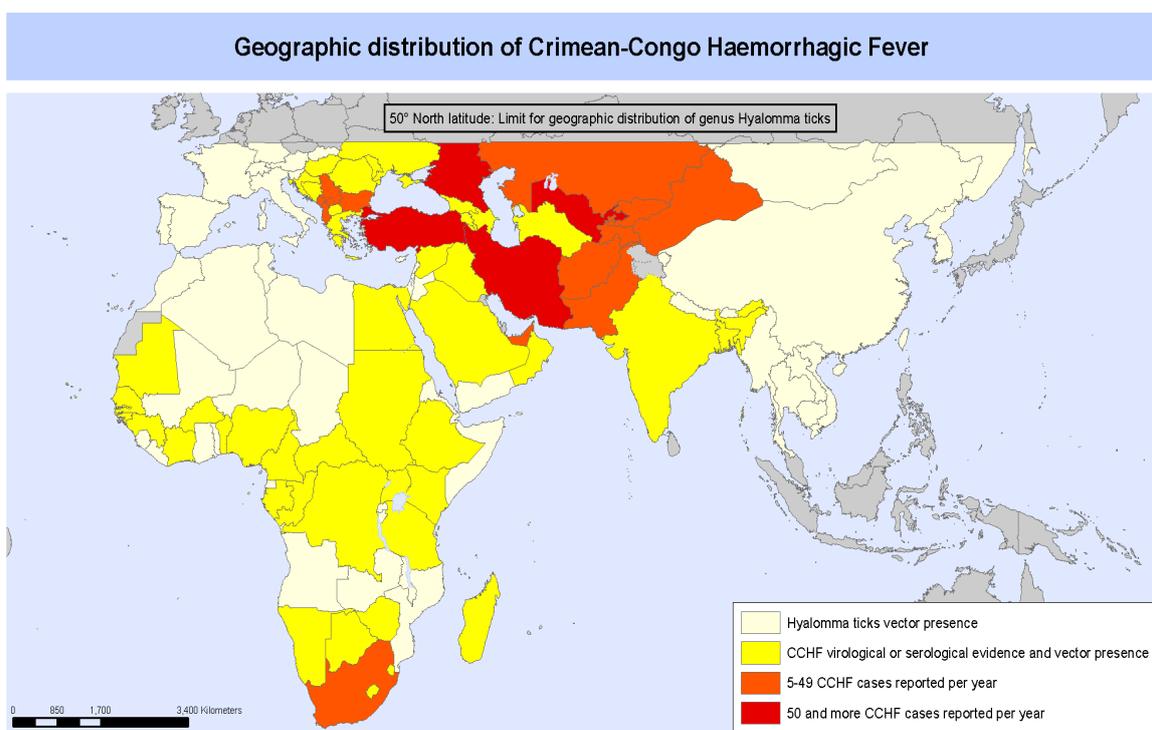


Imagen 5. Distribución de la FHCC por presencia del vector y número de casos. (OMS)

Turquía es el país más afectado y epicentro de la enfermedad en la región europea de la OMS, notificando más de 9787 casos de FHCC entre 2002 y 2015, de los cuales 765 se detectaron sólo en 2015. El primer caso de FHCC en este país se produjo en 2002 en la región del Mar Negro, a partir de ese año el número de casos comenzó a aumentar de manera significativa, especialmente en las zonas del este y noreste rural. Dicho aumento se asocia a la reocupación de tierras que habían sido previamente usadas para la agricultura y abandonadas, lo que ha favorecido las condiciones para la proliferación del vector y, por tanto, aumentado el riesgo de exposición a la picadura de garrapatas infectadas (21).

Table 1. Confirmed CCHF cases and deaths in Turkey, 2002–2008 (Source: Ministry of Health)

Year	Cases	Deaths	CFR (%)
2002	17	0	0.0
2003	133	6	4.5
2004	249	13	5.2
2005	266	13	4.9
2006	438	27	6.2
2007	717	33	4.6
2008*	688	41	6.0
Total	2508	133	5.3

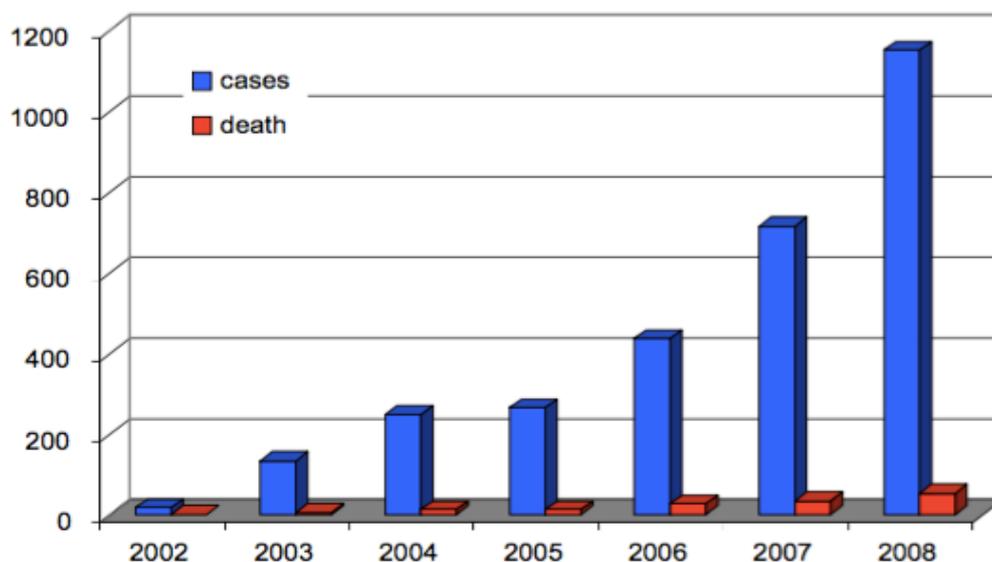


Gráfico 1. Representación gráfica en columna de la relación de casos y muertes en Turquía por FHCC entre 2002-2008.

En Bulgaria se han dado casos en los últimos años: 6 casos en 2010, 4 casos en 2011, 5 casos en 2012, 8 casos en 2013 y otros 8 casos en 2014, de los cuales uno fue notificado en el Reino Unido pero cuya infección se había contraído previamente en Bulgaria. En el periodo comprendido entre 1953-2008 se notificaron mas de 1500 casos en dicho país.

A partir de 1999, la FHCC ha re-emergido en la Federación Rusa tras no existir casos notificados desde 1944. A partir del año 2000 la enfermedad ha manifestado un notable aumento, notificándose más de 1300 casos entre los años 2000-2009 con una tasa de mortalidad máxima de 3,2%

En Albania, a partir del año 2000, se vienen notificando una media de 10 casos anuales, teniendo mayor prevalencia la enfermedad en la zona noreste del país (14, 21).

5. Fiebre Hemorrágica de Crimea-Congo en España.

Teniendo en cuenta la amplia distribución de garrapatas del género *Hyalomma* en España se han llevado a cabo estudios y análisis del vector en nuestro país. La existencia de garrapatas de la especie *Hyalomma marginatum* (principal vector en Europa) y *Hyalomma lusitanicum*, la proximidad a África y el potencial peligro que supone la importación de garrapatas infectadas mediante aves migratorias son factores que han llevado al estudio y análisis del vector en zonas donde es viable la enfermedad:

- En el año 2010 se detectó por primera vez el VFHCC en muestras recogidas en la provincia de Cáceres, donde se evaluaron 117 garrapatas adultas que fueron divididas en 12 grupos de los cuales 2 resultaron positivos para el VFHCC. Todos los vectores positivos pertenecían a la especie *H. lusitanicum*. El estudio del genoma del virus detectado mostró que este se encontraba más relacionado con el genotipo III, que circula en África (Sudán, Mauritania, Senegal, Sudáfrica), que con el genotipo V, propio de la zona de los Balcanes. Dicho estudio se confirmó en el Centro Nacional de Microbiología (CNM) (2, 7).
- Entre 2010 y 2013 se recolectaron y analizaron 681 garrapatas en la comunidad autónoma de Extremadura, de las cuales 24 muestras de *Hyalomma lusitanicum* fueron positivas mediante PCR, pudiéndose determinar que las secuencias genéticas presentaban también homología con el genotipo III del virus presente en África occidental y Sudáfrica. Se identificaron, asimismo, 2 variantes en nuestro país de éste genotipo, una variante fue encontrada en una sola garrapata y la otra variante en los 23 vectores restantes.
- En 2014 se recogieron 272 muestras de *Hyalomma lusitanicum*, de nuevo en la región de Extremadura, encontrándose 3 muestras positivas procedentes de un ciervo.
En otro estudio de este mismo año, 231 garrapatas *Hyalomma marginatum* fueron recogidas de bovinos en mataderos. Se incluyeron 188 garrapatas recogidas de ganado de Castilla y León (168 de Burgos, 4 de Ávila, 10 de Soria, 5 de Valladolid y 1 de Salamanca), 25 en La Rioja, 12 en Cáceres, 5 en Ciudad Real y 1 en Badajoz. Todas las pruebas fueron negativas por PCR y tampoco se detectaron anticuerpos en individuos en riesgo o picados por garrapatas (7).
- **Último estudio:** Los datos más recientes en relación a estos vectores corresponden a un muestreo realizados en las localidades de mayor riesgo de Castilla la Mancha, Castilla y León, Extremadura y Madrid. Se incluyeron 11 comarcas ganaderas y el muestreo se realizó en hospedadores silvestres y ganado doméstico (23).
El periodo de estudio comprende desde finales de septiembre de 2016 hasta finales de febrero de 2017, finalizándose los análisis el 31 de marzo de 2017. Los análisis se realizaron en 2 laboratorios pertenecientes al CNM del ISCIII, el Laboratorio de Arbovirus y Enfermedades Víricas Importadas, mientras que la identificación de los vectores se estudió en el Laboratorio de Entomología Médica.

El estudio comprendió el envío al CNM de más de 9500 garrapatas provenientes de animales silvestres y domésticos, procediéndose al agrupamiento en 3959 grupos de los que, tras analizarlos, se comprobó que todos los procedentes de animales domésticos resultaron negativos. En los procedentes de animales silvestres, 128 resultaron positivos, confirmando a su vez la presencia del VFHCC en garrapatas de 7 de las 11 comarcas ganaderas estudiadas: cuatro de la Comunidad Autónoma de Extremadura (Coria, Cáceres, Plasencia y Navalmoral de la Mata), una de Castilla y León (Sotillo de la Adrada), una de Castilla La Mancha (Oropesa), y otra en Madrid (San Martín de Valdeiglesias).

Es destacable que las garrapatas positivas al virus son, en su mayoría, pertenecientes a la especie *Hyalomma lusitanicum*, que en el centro de la península ibérica viene a ser la especie exófila más abundante (23).

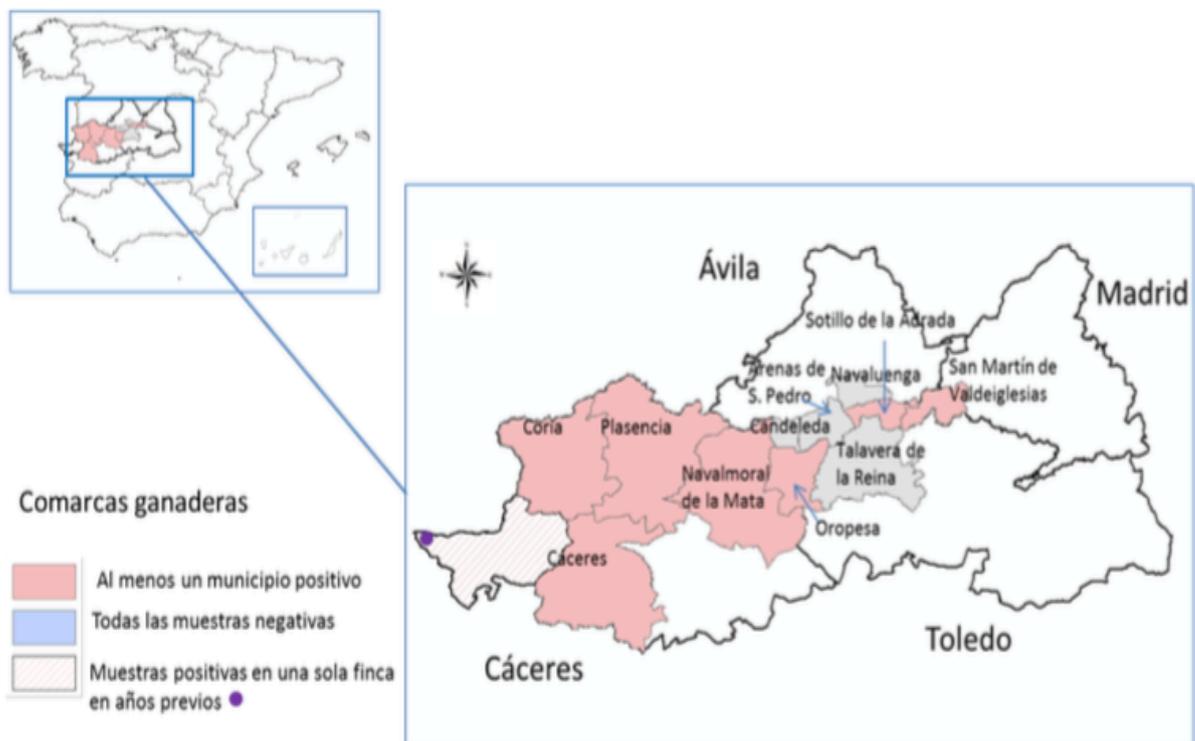


Imagen 6. Municipios con presencia del VFHCC en garrapatas recogidas en las principales comarcas ganaderas. Imagen del centro coordinador de alertas y emergencias sanitarias.

5.1. Casos clínicos.

En agosto de 2016, la Comunidad Autónoma de Madrid notificó dos casos de infección por el virus de la Fiebre Hemorrágica de Crimea-Congo. El primer caso se produjo en un hombre de 62 años que paseaba por el campo el 14 de agosto en el municipio de Villarejo del Valle en la provincia de Ávila, detectándose una picadura de garrapata. Esta localidad se encuentra en los límites con la Comunidad Autónoma de Extremadura.

El inicio de los síntomas se produjo el 16 de agosto de 2016, acudiendo a urgencias del hospital Infanta Leonor de Madrid e ingresando el 18 de agosto con un cuadro clínico de fiebre elevada, trombopenia y diarrea. Posteriormente fue trasladado a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y transferido a un hospital de alto nivel ICU en el Hospital Gregorio Marañón de Madrid. Este paciente presentó un fallo hepático grave y falleció el 25 de agosto de 2016.

El otro caso se diagnosticó en una enfermera que asistió a este paciente durante su ingreso en la UCI. En este caso los síntomas aparecieron el 27 de agosto de 2016 y fue hospitalizada en una unidad de aislamiento. El caso se presentó como una enfermedad grave pero con evolución favorable según determinó el equipo médico.

El análisis genético preliminar reveló que las secuencias del VFHCC de los dos casos son similares a la variante de la secuencia observada en las 23 muestras positivas de *Hyalomma lusitanicum* de 2010-2013, es decir, de genotipo III del virus (África occidental y Sudáfrica) (12, 23).

5.2. Antecedentes en Canarias.

En Canarias, según el Banco de Datos de Biodiversidad del Gobierno de Canarias, se encuentra distribuida *H. lusitanicum* en Tenerife, Gran Canaria, Fuerteventura y el Hierro. La misma base de datos nos indica la presencia de *H. detritum* en las islas de Tenerife y La Palma. En la isla de Tenerife se ha documentado la presencia de *H. Lusitanicum*, mediante material fotográfico, parasitando cabras.

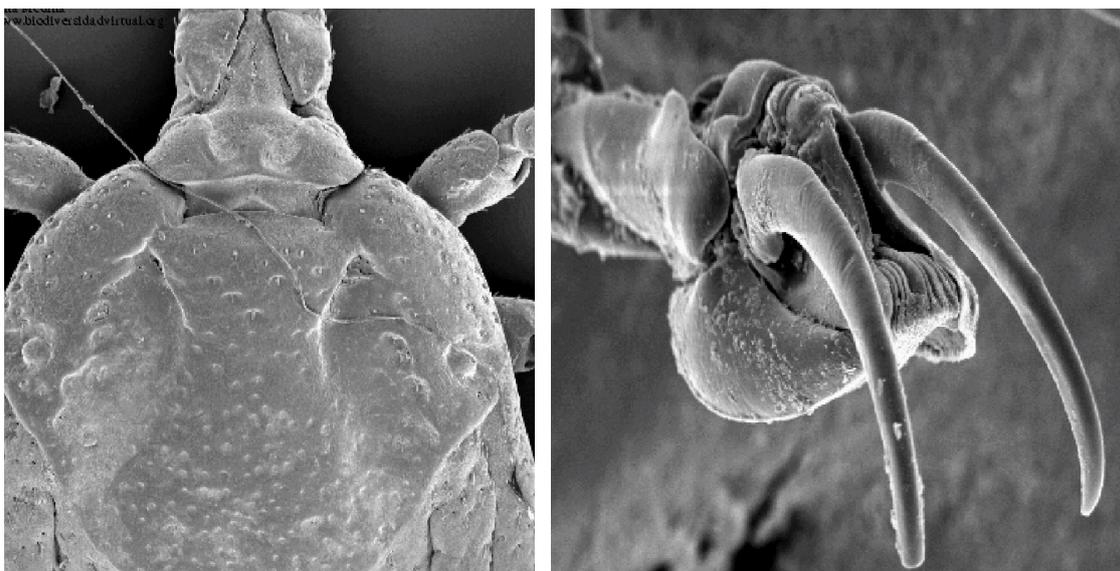


Imagen 7. A la izquierda, escudo de *H. lusitanicum*. A la derecha, uñas de *H. lusitanicum*. Ambas garrapatas fueron capturadas en Tenerife parasitando cabras y posteriormente fotografiadas por Carolina Medina con microscopio electrónico de barrido (24).

Actualmente, no hay evidencias de la presencia del VFHCC en la Comunidad Autónoma de Canarias ni se han realizado estudios que lo demuestren. Sin embargo, debemos de tener en cuenta que reunimos una serie de condiciones que favorecen la presencia de este virus en Canarias. Por un lado, la presencia del vector, el clima y la proximidad del archipiélago a África y, por el otro, el hecho de ser vía de paso de aves migratorias que pueden contener el virus en las garrapatas que las parasitan y que provienen del continente africano.

6. Influencia de las aves migratorias.

Teniendo en cuenta que la fuente más importante para la distribución del virus son las formas inmaduras de la garrapata *Hyalomma ssp*, es importante tener en cuenta el papel que representan las aves migratorias que pueden ser parasitadas por estas garrapatas.

El periodo de alimentación de las formas inmaduras de *Hyalomma ssp* es largo (entre 12-26 días) permitiendo, por tanto, el transporte pasivo de las mismas a través de las aves en sus recorridos a largas distancias, diseminando así el virus desde regiones endémicas a no endémicas. El papel de las aves está vinculado a la gran diversidad genética de los virus, que se han aislado en diversos estudios en distintos puntos de la geografía y que demuestran la amplia dispersión del mismo. Aislar cepas de un mismo grupo en localizaciones situadas a gran distancia geográfica apoya la teoría del transporte de garrapatas infectadas a través de las aves migratorias (15).

Las especies de aves migratorias más comúnmente parasitadas por *Hyalomma marginatum* se ha determinado que son la Collalba gris (*Oenanthe oenanthe*), Curruca zarcera (*Sylvia communis*), Carricerín común (*Acrocephalus schoenobaenus*) y el Colirrojo real (*Phoenicurus phoenicurus*). Según *Avibase*, base de datos que incluye todas las especies de aves avistadas en Canarias, existe información sobre el avistamiento de todas estas especies en las islas, excepto de *Sylvia communis*. Este dato es de gran interés por la cercanía del archipiélago a África y la posible importación del virus mediante la migración de estas especies (22).

Todas estas aves paseriformes invernan en África, para luego, en Abril aproximadamente, migrar hacia Europa y Asia occidental, donde se encuentran ampliamente presentes. Los resultados de los estudios del virus en España ponen de manifiesto la presencia del genotipo III africano, y ello nos pone en evidencia el importante papel que representa la migración de estas aves en la diseminación de este patógeno en España.



Imagen 8. A la izquierda, ejemplar de *Collalba gris*. A la derecha, ejemplar de *Curruca zarcera*.

7. Evaluación del riesgo para FHCC en España.

La confirmación, en septiembre de 2016, de los dos primeros casos clínicos autóctonos ha puesto en evidencia la necesidad de realizar estudios más amplios que permitan conocer el verdadero alcance de la presencia del VFHCC en España.

El reciente estudio realizado en 11 comarcas ganaderas desde septiembre de 2016 hasta marzo de 2017, en el que se ha practicado un análisis mucho más extenso que los realizados con anterioridad, ha revelado que la presencia del VFHCC es mayor de la esperada. Se detectó en circulación en comarcas ganaderas donde no había sido descrito, y lejos de Extremadura.

En España se encuentran presentes todos los factores y condiciones que permitirían la aparición de nuevos casos autóctonos y la diseminación del virus. Presentamos vectores competentes, hospedadores que permiten la amplificación, el clima adecuado para mantener el ciclo epidemiológico y somos un país con importantes zonas de paso de aves migratorias procedentes de zonas con endemismo de la enfermedad.

Teniendo en cuenta lo expuesto, no se descarta la aparición de nuevos casos autóctonos de la enfermedad, si bien el riesgo de contraer la enfermedad en España es relativamente bajo y no se considera un problema de salud pública. Para minimizar el riesgo en las zonas susceptibles será importante realizar campañas de prevención para la picadura de garrapata e informar sobre la transmisión de la enfermedad en las zonas donde se ha detectado el virus (9, 23).

8. Medidas aplicables para reducir el riesgo de infección en España.

- Medidas sobre el vector: realizar campañas de prevención de picadura de garrapata, información general de la enfermedad y transmisión en zonas de riesgo donde se ha detectado el virus, especialmente a personas que trabajen con animales y protegerlos del riesgo a la exposición mediante el uso de equipos de protección individual (EPI)(2). También sería interesante poner en práctica una vigilancia entomológica sobre las garrapatas del género *Hyalomma* y controlar su población.
- Vigilancia y control del virus: para conocer sus características y genotipo e identificar su posible procedencia y comportamiento. La realización de estudios de seroprevalencia en humanos ayudaría a determinar el nivel de exposición y a la obtención de datos útiles sobre infecciones asintomáticas.
- Información a los profesionales sanitarios de manera que ante un posible cuadro clínico de FHCC se actúe de manera oportuna, rápida y eficaz, evitando así un posible contagio a terceros
- En base a los análisis de los riesgos, continuar realizando nuevos muestreos de garrapatas que permitan identificar posibles zonas de circulación del virus y controlar la diseminación del mismo. (2, 11, 13)

9. Conclusiones.

- El vector transmisor de la enfermedad se encuentra ampliamente presente en el territorio nacional, las condiciones climáticas son óptimas para su desarrollo y contacto con el hospedador.
- La importación del virus mediante aves migratorias desde zonas endémicas, unido a la amplia distribución del vector y la presencia de hospedadores adecuados, dificulta la erradicación de su distribución.
- En septiembre de 2016 se notificó el primer caso de FHCC autóctono, y un segundo derivado por el contacto con este.
- La probabilidad de contraer la infección viene determinada por la exposición a la picadura del vector infectado y al contacto con sangre o tejidos de los hospedadores en fase de viremia.
- En España, los estudios sobre vectores infectados han demostrado que la especie predominante es *H. lusitanicum*, a diferencia de el resto de Europa, donde el vector más común es *H. marginatum*.
- El estudio más reciente, realizado entre septiembre de 2016 y marzo de 2017, ha demostrado que la presencia del virus es mayor de la esperada por lo que se deberían realizar más análisis en zonas de riesgo para poder conocer el alcance real de la circulación del virus.
- El riesgo a contraer la enfermedad se estima bajo, principalmente debido a que en su gran mayoría el contagio implica exposición al vector, no descartándose nuevos casos autóctonos en zonas de riesgo que están en contacto con el vector y sus hospedadores.

10. Referencias.

- 1) CDC.centers for disease control and prevention. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases. Division of High-Consequence Pathogens and Pathology (DHCPP) : <https://www.cdc.gov/vhf/crimean-congo/pdf/factsheet.pdf>

- 2) Red nacional de vigilancia epidemiológica. Protocolo de vigilancia de la fiebre hemorrágica de Crimea congo. Versión actualizada el 5 octubre de 2016 y aprobada por la comisión de salud pública:
http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/Crimea_Congo/docs/2Protocolo_vigilancia_FHCC_20161004_FINAL.pdf

- 3) MSSSI. Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo Recomendaciones de limpieza, desinfección y desinsectación de espacios. Medidas de protección individual. Actualizado el 2 de noviembre de 2016 :
https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/enfermedadesEmergentes/Crimea_Congo/docs/FHCC_23122016.pdf

- 4) ECDC. European Centre for disease prevention and control. Hyalomma marginatum:
<http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/vectors/ticks/Pages/hyalomma-marginatum-.aspx>

- 5) OMS. Organización Mundial de la Salud. Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo Nota descriptiva nº 208 . enero de 2013:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs208/es/>

- 6) EMEI. Epidemiología Molecular de Enfermedades Infecciosas. Bunyavirus. Junio 2012 por Salvador Resino:
<http://epidemiologiamolecular.com/bunyavirus/>

- 7) MSSSI. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe de situación y evaluación del riesgo de transmisión de Fiebre Hemorrágica de Crimea-Congo (FHCC) en España. Versión revisada el 14 de septiembre de 2016:
http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/Crimea_Congo/docs/BIS-ACTUALIZACION_ER_FHCC_2016_final20160927.pdf
- 8) OIE. Organización Mundial de Sanidad Animal. M. Mertens; K. Schmidt; M.H. Groschup; Z. Vatansever. El virus de la Fiebre Hemorrágica de Crimea-Congo, un problema de salud publica. 2013 : <https://www.oie.int/doc/ged/D12878.PDF>
- 9) ECDC. European Centre for Disease prevention and Control. Rapid Risk Assessment. Crimean-Congo haemorrhagic fever in Spain . 8 septiembre 2016:
<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/crimean-congo-haemorrhagic-fever-spain-risk-assessment.pdf>
- 10) ECDC. European centre for disease prevention and control. Meeting report. Consultation on Crimean-Congo haemorrhagic fever prevention and control. Stockholm, september 2008 :
http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0809_MER_Crimean_Congo_Haemorrhagic_Fever_Prevention_and_Control.pdf
- 11) MSSSI. Ministerio de Sanidad , Servicios Sociales e Igualdad. Preguntas y respuestas sobre la enfermedad por el virus de la Fiebre Hemorrágica de Crimea-Congo (FHCC) . 7 septiembre 2016:
http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/Crimea_Congo/docs/Preguntas_y_respuestas_FHCC.pdf
- 12) MSSSI. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Nota informativa sobre dos casos confirmados de Fiebre Hemorrágica de Crimea-Congo en España. Septiembre 2016:
http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/Crimea_Congo/docs/Nota_informativa_FHCC_Sept2016.pdf
- 13) WHO. World Health Organization (OMS). Emergencies preparedness, response. Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF):
http://www.who.int/csr/disease/crimean_congoHF/en/

- 14) EPISOUTH. Network for communicable disease control in southern europe and mediterranean countries. Developed by Episouth and World Health Organization regional office for Europe. Epidemiology of Crimean-Congo Haemorrhagic fever virus: Albania, Bulgaria, Greece, Islamic republic of Iran, Kosovo, Russian federation , Turkey. October 2008:
http://www.episouth.org/outputs/wp6/Episouth_CCHF_01_10_2008_final.pdf

- 15) Palomar AM, Portillo A, Santibanez P, Mazuelas D, Arizaga J, Crespo A, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in ticks from migratory birds, Morocco. Emerg Infect. 2013 :
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3559059/>

- 16) CDC. Centers for disease control and prevention. DPDx. Laboratory identification of parasitic diseases of public health concern. Ticks. Reviewed on may 3/2016: <https://www.cdc.gov/dpdx/ticks/>

- 17) OIE. Organización Mundial de Sanidad Animal. Fiebre Hemorrágica de Crimea-Congo. Capítulo 2.1.5. Versión adoptada en la asamblea mundial de delegados de la OIE en mayo de 2014:
http://www.oie.int/fileadmin/Home/esp/Health_standards/tahm/2.01.05_CCHF.pdf

- 18) CFSPH. The Center for health Security & Public Health. Fiebre Hemorrágica de Crimea-Congo. Actualización de octubre 2009:
http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/es/crimean_congo_hemorrhagic_fever-es.pdf

- 19) RICET. Red de Investigación Colaborativa en Enfermedades Tropicales. ISCIII (instituto de salud Carlos III). Fiebre Hemorrágica de Crimea-Congo:
<http://www.ricet.es/noticias/fiebre-hemorrhagica-de-crimea-congo>

- 20) Estrada-Pena A, Jameson L, Medlock J, Vatansever Z, Tishkova F. Unraveling the ecological complexities of tick-associated Crimean-Congo hemorrhagic fever virus transmission: a gap analysis for the western Palearctic. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2012 Sep;12(9):743-52.

- 21) Vatansever Z, Uzun R, Estrada-Peña A, Ergonul O. Crimean-Congo haemorrhagic fever in Turkey. In: Ergonul O, Whitehouse CA, editors. *Crimean-Congo hemorrhagic fever: A global perspective* Dordrecht: Springer; 2007.

- 22) AVIBASE. The World List Database. Listas de aves del mundo. Islas Canarias. Denis Lepage 2017: <http://avibase.bsc-eoc.org/checklist.jsp?lang=ES®ion=esic&list=howardmoore>

- 23) MSSSI. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe de situación y evaluación del riesgo de transmisión de Fiebre Hemorrágica de Crimea-Congo (FHCC) en España. Actualización del 11 Abril de 2017 : https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/Crimea_Congo/docs/2-ACTUALIZACION_ER_FHCC_20.04.2017.pdf

- 24) BIODIVERSIDADVIRTUAL. Proyecto de la asociación Fotografía y Biodiversidad. Invertebrados Insectariumvirtual. 2009: <http://www.biodiversidadvirtual.org/insectarium/Hyalomma-lusitanicum-img768540.html>