

GÉNERO *HYALOMMA* COMO PRINCIPAL VECTOR DE LA FIEBRE HEMORRÁGICA DE CRIMEA-CONGO. SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA EN EUROPA



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA**



MERCEDES JIMÉNEZ MORILLO



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Trabajo fin de grado
Grado en Farmacia

**GÉNERO *HYALOMMA* COMO PRINCIPAL VECTOR
DE LA FIEBRE HEMORRÁGICA DE CRIMEA-CONGO.
SITUACION EPIDEMIOLÓGICA ACTUAL EN EUROPA**

Trabajo de carácter
bibliográfico

Departamento: Microbiología
y Parasitología

Tutor: Antonio Zurita
Carrasco

Mercedes Jiménez Morillo

Sevilla, junio 2021

RESUMEN

La Fiebre Hemorrágica de Crimea-Congo (FHCC) es una enfermedad zoonótica causada por un virus del género *Nairovirus* y de la familia Bunyaviridae, transmitido por la picadura de ciertas garrapatas, siendo el género *Hyalomma* el vector principal causante de dicha transmisión entre animales y seres humanos. Estas garrapatas utilizan a pequeños vertebrados como hospedador de su fase inmadura y completan su ciclo hasta su forma adulta en hospedadores vertebrados de mayor tamaño, manteniendo así un ciclo garrapata-animal-garrapata. La transmisión del virus se produce también mediante contacto directo con fluidos o tejidos de animales infectados, así como por contacto directo con fluidos y tejidos infectados entre personas.

Es una de las patologías transmitidas por garrapatas ampliamente difundidas a nivel mundial, siendo endémica en África, los Balcanes, Oriente medio y Asia. Es una enfermedad que puede presentarse en humanos desde casos asintomáticos hasta presentar elevadas tasas de mortalidad.

La finalidad de este trabajo es conocer el impacto de la enfermedad en territorio europeo, y de manera específica en España, debido a su proximidad con África. Seguidamente, se realizará una revisión de los factores de riesgo en función de la distribución del vector, la relación filogenética de las cepas encontradas en los distintos países y el papel que potencialmente juegan las aves migratorias y los diferentes animales silvestres en la diseminación de las formas inmaduras y maduras infectadas del vector. Además, se revisarán las distintas medidas profilácticas experimentadas hasta el momento.

Palabras clave: FHCC, *Hyalomma*, vacuna, epidemiología.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 ¿QUÉ ES LA FIEBRE HEMORRÁGICA DE CRIMEA-CONGO?.....	1
1.1.1 MORFOLOGÍA GENERAL DE LOS IXÓDIDOS	2
1.1.2 CICLO BIOLÓGICO DE LOS IXÓDIDOS.....	3
1.2 PATOGENIA Y CUADRO CLÍNICO: FIEBRE HEMORRÁGICA DE CRIMEA-CONGO.....	6
1.3 DIAGNÓSTICO	8
1.4 TRATAMIENTO.....	9
1.5 PREVENCIÓN	10
2. OBJETIVOS	11
3. MATERIALES Y MÉTODOS	12
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	13
4.1 FACTORES DE RIESGO QUE FAVORECEN LA APARICIÓN DE LA FHCC	16
4.2 FIEBRE HEMORRÁGICA DE CRIMEA-CONGO EN EUROPA	17
4.2.2 FIEBRE HEMORRÁGICA DE CRIMEA-CONGO EN ESPAÑA	22
4.3 POSIBLES MEDIDAS PROFILACTICAS QUE FRENEN LA ENFERMEDAD.....	25
4.3.1 VACUNA	27
5. CONCLUSIONES	29
6. BIBLIOGRAFÍA	30

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ¿QUÉ ES LA FIEBRE HEMORRÁGICA DE CRIMEA-CONGO?

La Fiebre Hemorrágica de Crimea-Congo (FHCC) es una enfermedad zoonótica, causada por un virus del género *Nairovirus* y de la familia *Bunyaviridae*, siendo las garrapatas del género *Hyalomma* el vector principal de dicha enfermedad. Se trata de un virus causante de grandes brotes de fiebre hemorrágica, con una tasa de mortalidad comprendida entre el 10-40% (OMS: Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, 2013; Öncü, 2013).

Es una enfermedad endémica en África, donde apareció por primera vez en Crimea y después en el Congo, de ahí su nombre. Otro de los países con alta prevalencia son los Balcanes, Oriente Medio y ciertas zonas de Asia. Hoy en día hay nuevos focos en ciertos países europeos como es el caso de Albania, Bulgaria, Chipre, Francia, Portugal y España entre otros (OMS: Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, 2013).

El mecanismo de transmisión hacia los seres humanos es a través de la picadura de garrapatas de ciertos géneros, considerándose al género *Hyalomma* como el vector principal. El virus es inoculado a través de la sangre o bien mediante contacto directo con tejidos de animales infectados. Existe la posibilidad de que la transmisión también pueda ocurrir entre seres humanos en caso de contacto estrecho con sangre, órganos, secreciones u otros líquidos corporales de personas infectadas. Por otro lado, también se ha demostrado la existencia de infecciones de origen nosocomial como consecuencia de una mala praxis (OMS: Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, 2013; Fillâtre et al., 2020; Öncü, 2013; Bente et al., 2013).

El virus causante de esta enfermedad contiene ARN simple, con genoma fragmentado en tres partes que pueden combinarse entre sí, llegando a coexistir dos cepas diferentes en un mismo individuo, causando así una infección doble.

Para que el virus se mantenga en la naturaleza deben existir: un hospedador parasitado, un hospedador sano receptor y un vector que transmita la enfermedad. En el caso de la garrapata, puede actuar como vector y reservorio del virus simultáneamente. Éstas pertenecen a la familia *Ixodidae*, y las dos especies vectoras

más frecuentes son *Hyaloma marginatum* e *Hyaloma lusitanicum* (Palomar et al., 2017).

1.1.1 MORFOLOGÍA GENERAL DE LOS IXÓDIDOS

Las garrapatas pertenecen a la Clase Arácnida (4 pares de patas) y al grupo Metastigmata, caracterizado por presentar los estigmas respiratorios por detrás del último par de coxas. El cuerpo puede medir hasta 5 cm y se presenta aplanado dorsoventralmente, con contorno más o menos oval y fraccionado en dos partes principales: Idiosoma y gnatosoma o capítulo (González González, 2018; Sharifinia et al., 2015).

En los machos aparece un escudo que ocupa toda la zona dorsal del idiosoma, mientras que en las hembras y estadios inmaduros este escudo ocupa exclusivamente un tercio de la zona dorsal de esta región. Además, cabe destacar la presencia de una parte no esclerotizada que se expande durante la alimentación y que en el borde posterior presenta unas áreas rectangulares denominadas festones por su similitud a una guirnalda decorativa (**Figura 1**) (González González, 2018; Sharifinia et al., 2015).

En la zona ventral del idiosoma de los machos y hembras se encuentra el poro genital, al nivel de los primeros pares de patas, estando este poro cubierto en los machos por una placa móvil capaz de elevarse durante la cópula. En la misma línea se encuentra el poro anal, rodeado de placas adanales y un par de estigmas respiratorios laterales por detrás del último par de coxas (González González, 2018; Sharifinia et al., 2015).

En los laterales superiores del cuerpo se observan un par de ojos simples, mientras que en el capítulo o aparato bucal presenta una base que es el anclaje del resto de estructuras de esta región: quelíceros, hipostoma y palpos (**Figura 1**). Entre el quelíceros e hipostoma se encuentra la boca, teniendo los palpos una función de tipo sensorial. La base del capítulo es exclusiva de cada especie, pudiendo ser rectangular, hexagonal o subtriangular; presentando en la parte posterior unas prominencias llamadas córnias y en la zona ventral las aurículas (González González, 2018; Sharifinia et al., 2015).

En el caso de las hembras, éstas presentan en la superficie dorsal un área porosa, además, entre el escudo y la base del capítulo se encuentra el órgano de Gené, el cual protege a los huevos de la desecación durante la oviposición (González González, 2018; Sharifinia et al., 2015).

Por otro lado, los ixódidos poseen cuatro pares de patas en los estadios adultos y ninfales, y solo tres en el larval. Cada pata se divide en 5 partes: coxa, trocánter, fémur, tibia y tarso, unidos por articulaciones circulares. En el primer par, en la zona del tarso, se localiza el órgano de Haller, muy importante a la hora de buscar un posible hospedador. Toda pata acaba en un garfio o uña, junto con el pulvillo, órgano de adherencia que ayuda en el desplazamiento por superficies delicadas (**Figura 1**) (González González, 2018; Sharifinia et al., 2015).

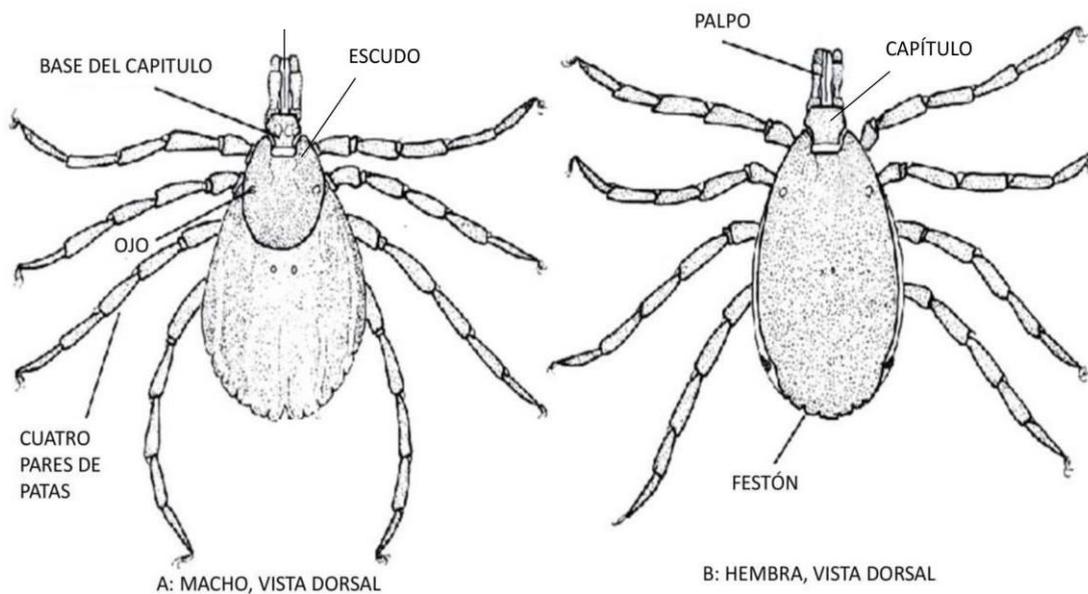


Figura 1: esquema de un macho (A) y una hembra (B), (Pereira, 2011).

1.1.2 CICLO BIOLÓGICO DE LOS IXÓDIDOS

El ciclo de vida de las garrapatas pasa por 3 fases: larva, ninfa y adulto, las cuales se van adaptando a las condiciones climáticas y a la diferente disponibilidad de los hospedadores. Cada fase se alimenta de su hospedador una vez, para poder madurar y desarrollarse a la siguiente fase. El triunfo de este grupo de parásitos radica en alargar el consumo de sangre durante días o semanas, por ello se fijan al hospedador hasta saciarse y pasan a la siguiente fase, o en el caso de las hembras, éstas seleccionan donde poner sus huevos, que suelen ser lugares resguardados, como grietas o madrigueras (González González, 2018; Valcárcel et al., 2020).

En función de si sus larvas o ninfas mudan fuera o dentro del mismo hospedador, las especies de garrapatas se diferencian en: monofásicas, difásicas o trifásicas. En el caso del género *Hyalomma*, la garrapata presenta dos o tres hospedadores que pueden ser de la misma o de distinta especie, por lo que pueden ser bifásicas o trifásicas (González González, 2018; Valcárcel et al., 2020).

1.1.2.1 CICLO BIOLÓGICO DE *HYALOMMA* SP

Para describir el ciclo biológico de este género, nos vamos a centrar en las dos especies que presentan una mayor importancia en cuanto a la transmisión de la FHCC en Europa: *Hyalomma lusitanicum* e *Hyalomma marginatum*.

Como se ha mencionado anteriormente, los ixódidos pueden ser trifásicos, como es el caso de *Hyalomma lusitanicum* donde cada estadio se alimenta de un huésped diferente, o bifásicas como le ocurre a *Hyalomma marginatum*, siendo ésta la principal diferencia en el ciclo de vida de estas dos especies. La larva realiza una toma de sangre en un hospedador, para posteriormente realizar la muda en diferentes lugares fuera del hospedador. Una vez madurado a ninfas se alimentan, en el mismo huésped en el caso de *H. marginatum* (**Figura 2**), y en diferente si es *H. lusitanicum* (**Figura 3**). Una vez formada las ninfas si las condiciones climáticas son adecuadas para su desarrollo se unirán a un nuevo hospedador, donde realizaran una nueva toma de sangre y maduraran a forma adulta; en el caso de que las condiciones no sean adecuadas, hibernan en zonas húmedas y resguardadas del sol. Los adultos de ambas especies son ectoparásitos ya que cuando se alimentan de la sangre de su hospedador se asocian a la superficie externa de los mismos (González González, 2018; Valcárcel et al., 2020).

En cuanto al resto de especies de este género, el ciclo de vida suele ser bifásico y bastante similar: las ninfas alimentadas mudan en el suelo, mientras que los adultos se alimentan de otro hospedador y permanecen en éste para aparearse. Las hembras grávidas cuando alcanzan su peso óptimo se desprenden del hospedador y ponen sus huevos en el suelo (González González, 2018; Valcárcel et al., 2020).

La duración del ciclo de vida natural puede variar en función de las condiciones climáticas y la disponibilidad de hospedadores. A partir de análisis de colonias de

laboratorio se obtuvieron los siguientes resultados: el ciclo completo se puede completar en 101-196 días para *H. lusitanicum*, y 90-167 para *H. marginatum*. El número de generaciones está condicionado por la cepa de la especie, concretamente, en los casos de *H. lusitanicum* y *H. marginatum*, sería una generación por año (González González, 2018; Valcárcel et al., 2020).

Según los datos obtenidos de los estudios de diferentes especies de este género, se determina que *H. lusitanicum* presenta actividad durante todo el año, en cuanto a transmisión se refiere, siendo mínima en los meses de invierno, mientras que *H. marginatum* presenta su pico máximo en primavera. Después de tomar sangre, las hembras grávidas permanecen en el suelo y las larvas parasitan conejos, ciervos y otros animales salvajes. Después de la muda, las ninfas se alimentan de conejos o ciervos, con un patrón parecido al de las larvas. Por último, estas se convierten en adulto y da comienzo el periodo de hibernación. El periodo de hibernación varía dependiendo del acceso a un hospedador y por tanto de su alimento, o permanecen en el suelo como adultos no alimentados. Las hembras grávidas se desprenden del hospedador y caen al suelo permaneciendo en él hasta que las condiciones sean más favorables para la oviposición (González González, 2018; Valcárcel et al., 2020).

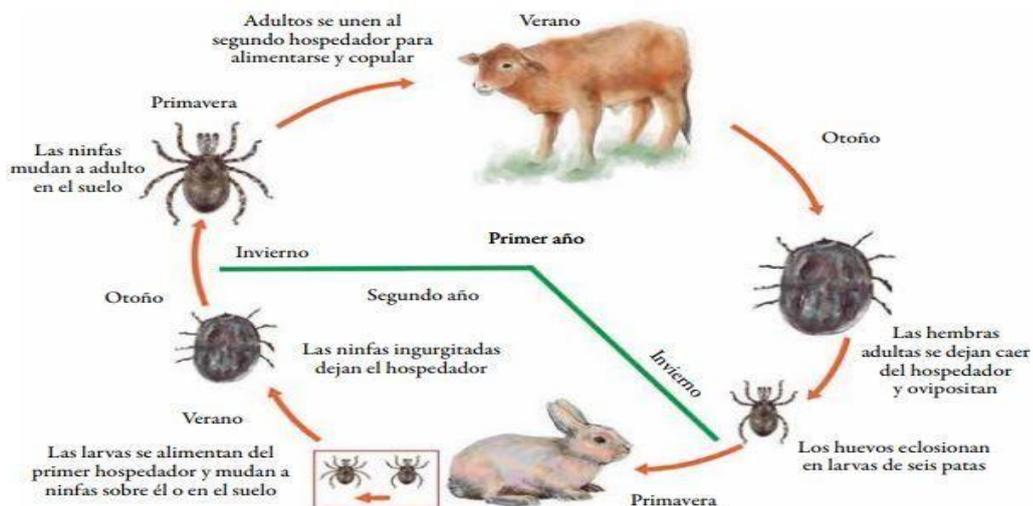


Figura 2: Ciclo biológico del género *Hyalomma* sp, con dos hospedadores (Polanco & Rios, 2016).

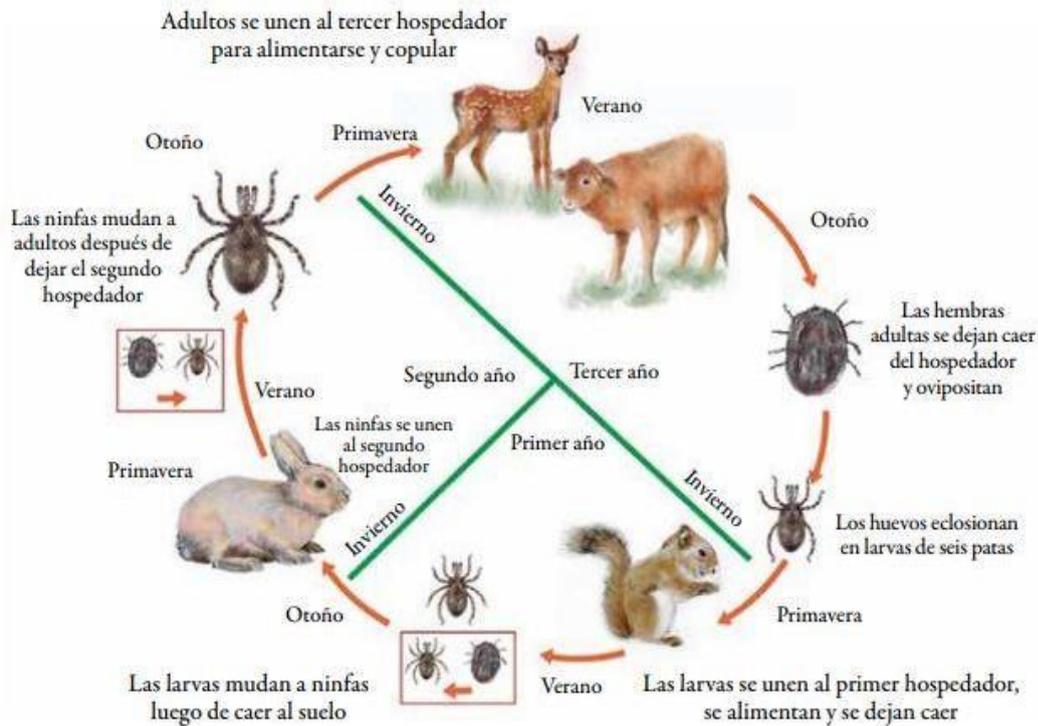


Figura 3: Ciclo biológico del género *Hyalomma* sp, con tres hospedadores (Polanco & Rios, 2016).

1.2 PATOGENIA Y CUADRO CLÍNICO: FIEBRE HEMORRÁGICA DE CRIMEA-CONGO

En cuanto, al papel vectorial de estas garrapatas, es muy variado: pueden infectarse al alimentarse de un animal virémico o nacer congénitamente infectadas; los estadios inmaduros pueden transmitir el virus al alimentarse en estadios posteriores (transmisión transestadial); una hembra grávida infectada puede transferir el virus a su descendencia (transmisión transovárica); el macho puede transmitir el virus a la hembra durante la cópula (transmisión sexual). Hay que tener en cuenta, también, la transmisión por coalimentación, las garrapatas sin infectar que se alimentan en las proximidades de garrapatas infectadas, en la misma zona del mismo hospedador, se contagiarían sin necesidad de que exista viremia en éste (Bente et al., 2013; Fillâtre et al., 2020; Hawman & Feldmann, 2018; Öncü, 2013; Sierra et al., 2019).

La transmisión al ser humano puede tener lugar a través de la picadura de la garrapata infectada, por exposición directa de la piel o mucosas no intactas al ganado infectado durante el sacrificio o desollado de los mismos, por último también está descrito el contagio a través de aerosoles generados por los excrementos de roedores en el campo (Bente et al., 2013; Fillâtre et al., 2020; Hawman & Feldmann, 2018; Öncü, 2013; Sierra et al., 2019).

La evolución clínica de la enfermedad se divide en cuatro fases:

1. Fase de incubación: tiene una duración media de uno a tres días, con un máximo de nueve días para casos de transmisión vectorial; mientras que en el caso de contacto con sangre o tejidos infectados esta fase es de cinco o seis días, con un máximo de trece.
2. Fase pre-hemorrágica: Los síntomas empiezan de forma súbita, tales como fiebre, mialgia, mareo, y tiene una duración de cuatro a cinco días. En este periodo puede aparecer diarrea, náuseas o vómitos, hiperemia de cara, cuello o tórax, congestión ocular o conjuntivitis.
3. Fase hemorrágica: suele durar dos o tres días, y aparecen desde petequias a equimosis en piel o mucosas además de hemorragias. Los principales lugares de sangrado son nariz, aparato digestivo, útero, tracto urinario o respiratorio. En esta etapa la hepatoesplenomegalia es frecuente.
4. Fase de convalecencia: tiene lugar tras diez o veinte días del inicio de la enfermedad. Se ha descrito la presencia de pulso débil, polineuritis, disnea, xerostomía, disminución de la agudeza visual, pérdida de audición y memoria.

En el caso de una mala evolución, la muerte suele presentarse generalmente a la segunda semana del inicio de la enfermedad, como consecuencia de las hemorragias, fallo multiorgánico y shock (Bente et al., 2013; Fillâtre et al., 2020; Hawman & Feldmann, 2018; Öncü, 2013; Sierra et al., 2019).

Todo ello es debido a una disfunción vascular a causa de la infección del virus, que provoca la hemorragia y pérdida del líquido del plasma hacia el espacio intersticial. Se conoce que los pacientes muestran parámetros anormales de coagulación desde edad temprana de la enfermedad y que en los casos más graves la característica principal es la presencia de una coagulación intravascular diseminada. No se llega a concluir si la disfunción vascular es producida directamente por la infección viral del endotelio o indirectamente por efector de los mediadores proinflamatorios circulantes.

Tras los estudios realizados en animales de laboratorio, se sugiere que la función vascular alterada es el resultado de un mecanismo inducido por el huésped, que comprende una inducción de citocinas proinflamatorias, agregación y desgranulación de plaquetas, adhesión de leucocitos y activación de la cascada de coagulación intrínseca (Bente et al., 2013).

Los datos de mortalidad rondan el 30%. Entre los pacientes que se recuperan la mejoría aparece al noveno o décimo día tras la aparición de la enfermedad. En los casos más críticos, las manifestaciones hemorrágicas aparecen a los 3-6 días desde el inicio de la fiebre, tras la aplicación de un tratamiento con un antiviral (OMS: Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, 2013).

1.3 DIAGNÓSTICO

El virus de la FHCC ha sido clasificado como patógeno tipo 4, con capacidad de transmisión interpersonal, por ello el aislamiento del virus se hará en laboratorios de alta contención de nivel 4 de bioseguridad, y los pacientes se aislarán en Unidades de Aislamiento de Alto Nivel (Bente et al., 2013; Öncü, 2013; Palomar et al., 2017).

La infección por el virus de la fiebre hemorrágica del Congo puede ser diagnosticada por diferentes pruebas:

- Prueba de inmunoadsorción enzimática (ELISA)
- Detección de antígeno
- Seroneutralización
- Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa a tiempo real (RT-PCR).
- Aislamiento en cultivos celulares

En pacientes cuya infección es mortal, y en general durante sus primeros días de la enfermedad, por lo general no se percibe una respuesta de anticuerpos medible, por lo que en esos casos el diagnóstico se hará por medio de la detección del virus o de su ARN en muestras de sangre o tejidos (OMS: Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, 2013; Shrivastava et al., 2019).

El análisis de las muestras de los pacientes expone a los analistas a un riesgo biológico extremo, ya que es un virus de patogenicidad 4. Por todo ello, deben realizarse en unas condiciones de máxima contención biológica. De cualquier forma, si las muestras son inactivadas con anterioridad (por ejemplo, mediante viricidas, rayos gamma u otros) se podrían manipular en un entorno de bioseguridad básico (OMS: Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, 2013; Shrivastava et al., 2019).

1.4 TRATAMIENTO

Con respecto al tratamiento sintomático, tras varios estudios se observó que no deben administrarse fármacos mediante inyecciones por vía intramuscular, para evitar hematomas y sangrado local en las zonas de punción. Como antitérmico se recomienda administrar paracetamol y evitar los antiinflamatorios no esteroideos, para evitar el sangrado digestivo que podría complicar la enfermedad. En el caso de la mujer puede administrarse progesterona con el fin de evitar la menstruación, de forma que se disminuye la pérdida de sangre (Calle-prieto et al., 2020). No debe administrarse antibiótico, salvo sospecha de sobreinfección.

La eficacia de los glucocorticoides no está 100% demostrada. Existen escasos estudios que evalúen su utilidad (Palomar et al., 2017); en uno de ellos se observó que la utilización de metilprednisona a dosis altas puede favorecer la recuperación temprana hematológica, revertir las lesiones hemorrágicas y disminuir la necesidad de transfusión. Sin embargo, esta teoría no es del todo concluyente ya que los pacientes estaban al mismo tiempo recibiendo ribavirina y por tanto su eficacia de forma aislada no se puede confirmar (Calle-prieto et al., 2020).

El tratamiento de pacientes que sufren FHCC requiere de una rigurosa monitorización de sus constantes vitales para detectar con tiempo el fallo orgánico o instaurar rápidamente los cuidados de soporte. Hay que asegurar una correcta reposición hidroelectrolítica y ajustar la fluidoterapia. En caso de fracaso renal, requerirá terapia renal sustitutiva, donde es preferible la hemodiálisis. El paciente puede presentar complicaciones y en ese caso se evaluará la necesidad de intubación endotraqueal. (Calle-prieto et al., 2020).

Si se produce una complicación hemorrágica, estas tienen lugar a los 3-6 días desde el inicio de la fiebre. El tratamiento utilizado es un concentrado de plaquetas obtenido

por aféresis de donante único porque separa y selecciona los elementos de la sangre de éste, que disminuye el potencial inmunogénico. El plasma fresco puede utilizarse en caso de fallo hepático, hemorragias masivas, coagulopatías etc. (Calle-prieto et al., 2020).

Por último, el principal problema de los tratamientos con fármacos antivirales es la ausencia de modelos animales, para evaluar la eficacia de fármacos activos frente a este virus. Este virus no es patógeno en animales, excepto en el ser humano que si da lugar a una enfermedad y un cuadro clínico específico. Por tanto, solo se dispone del modelo de ratones lactantes o ratones inmunodeficientes. Entre los fármacos antivirales destacamos dos:

- Ribavirina, que es el antiviral más ampliamente utilizado frente al virus, se utiliza de forma precoz, en fase prehemorrágica. Después de esta fase la viremia empieza a descender y aumentan los factores patogénicos de coagulopatías. En la actualidad el criterio entre expertos es el de utilizar este fármaco en casos graves, preferiblemente por vía intravenosa. Algunos efectos secundarios conocidos son la anemia hemolítica, aplasia medular, fracaso renal, hipocalcemia e hipomagnesemia y hepatitis aguda colestásica, estando contraindicada en embarazadas (Calle-prieto et al., 2020; Johnson et al., 2018).
- Favipiravir, es un análogo de nucleósidos con actividad frente a virus de ARN. Se han realizado estudios con ratones donde al ser tratados con este fármaco, en la primera hora y al menos durante 2 días sobrevivieron, mientras que con la ribavirina se prolongó el tiempo de vida de los ratones, hasta su fallecimiento (Calle-prieto et al., 2020). Podría ser un fármaco eficaz para esta enfermedad, pero aún no se han desarrollado ensayos clínicos en humanos (Sierra et al., 2019).

1.5 PREVENCIÓN

Para la prevención de la FHCC hay que hacer un control en posibles animales hospedadores y garrapatas, sobre todo en estas últimas ya que son el vector principal. El ciclo garrapata-animal-garrapata como infección de animales domésticos suelen pasar inadvertido, por ello es complicado de prevenir. Combatir las garrapatas con acaricidas es una opción viable en instalaciones ganaderas. Otra forma de control puede ser el aislamiento y sacrificio de los animales infectados, ya que no existe en la

actualidad vacuna para éstos (OMS: Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, 2013; Öncü, 2013).

En el caso de querer reducir el riesgo de infección humana, aunque existe una vacuna inactivada derivada del cerebro de un ratón utilizada en algunas zonas de Europa oriental; no existe una vacuna segura y eficaz altamente disponible para su uso. Por ello, la única manera de prevenir la enfermedad entre la población humana sería sensibilizar a la población sobre los factores de riesgo para esta enfermedad y por supuesto la educación sanitaria de la población con respecto a las medidas preventivas que se citan a continuación:

- Usar ropa protectora
- Uso de ropa de color claro para poder detectar fácilmente las garrapatas adheridas
- Usar acaricidas autorizados en ropa
- Aplicar repelentes autorizados en ropa y piel
- Examinar la ropa y controlar las infestaciones en los animales
- Evitar zonas donde abundan las garrapatas, y estaciones donde estén más activas

Para reducir el riesgo de transmisión de animales al hombre:

- Usar guantes y otro tipo de ropa protectora
- Someter a los animales a cuarentena antes de llevarlos al matadero o tratarlos con plaguicidas una semana antes

Para reducir el riesgo de transmisión entre personas:

- Evitar el contacto físico con personas infectadas
- Usar equipo EPI (Equipos de protección individual)
- Lavarse las manos siempre

2. OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo de Fin de Grado es conocer la situación epidemiológica en Europa de la enfermedad conocida como FHCC, así como los factores involucrados en su transmisión.

Para conseguir dicho objetivo se expusieron los siguientes objetivos específicos:

- 1) Estudiar la prevalencia europea de la FHCC y analizar los casos recientes documentados en las diferentes zonas analizadas.
- 2) Estudiar los potenciales factores de riesgo que provocan dicha prevalencia.
- 3) Examinar las posibles medidas profilácticas para frenar la enfermedad.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de la epidemiología de la FHCC, utilizando tanto fuentes primarias como secundarias para ello.

Las bases de datos empleadas han sido:

- PubMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- OMS <https://www.who.int/es>
- Science direct- Elsevier <https://www.sciencedirect.com/>
- Google académico <https://scholar.google.es/>
- Biblioteca virtual de la universidad de Sevilla: Fama+ <https://bib.us.es/>

Las palabras claves que han sido utilizadas para ayudar en la búsqueda de información, han sido:

- 1) INTRODUCCIÓN:
 - Fiebre hemorrágica
 - Ixodidae morphology
 - *Hyalomma* biological cycle

- 2) RESULTADOS Y DISCUSIÓN:
 - Factores de riesgo
 - Aves migratorias
 - FHCC situación en Europa
 - FHCC casos en España
 - FHCC
 - FHCC casos Turquía
 - FHCC casos en rusia

- Embarazo
- Crimean-Congo Hemorrhagic fever
- Vaccine
- CCHF Situation in Bulgaria
- CCHF Situación in Turkey

Los criterios de inclusión aplicados en las distintas bases de datos han sido:

- Tener acceso gratuito al texto completo.
- Artículos publicados en los últimos años.
- Artículos científicos y de revisión.
- Lengua hispana, o inglesa.

Los artículos escogidos fueron enumerados y clasificados según la base de datos de origen y su finalidad, así como su fecha, utilizando los artículos publicados en los últimos 20 años. Seguidamente, los artículos han sido evaluados rigurosamente y de ellos se han recopilado los datos más importantes y relevantes necesarios para la realización de este trabajo.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La fiebre hemorrágica de Crimea-Congo es una de las arbovirosis considerablemente más extendida en todo el mundo. Su extensión va desde el sur de Rusia y la región del Mar Negro hasta el sur de África.

Su distribución coincide, como hemos mencionado anteriormente, con la de las garrapatas del género *Hyalomma*. La FHCC es endémica en la Región de los Balcanes, y se han detectado casos en diversas zonas de Europa. (**Figura 4**) (Sierra et al., 2019).

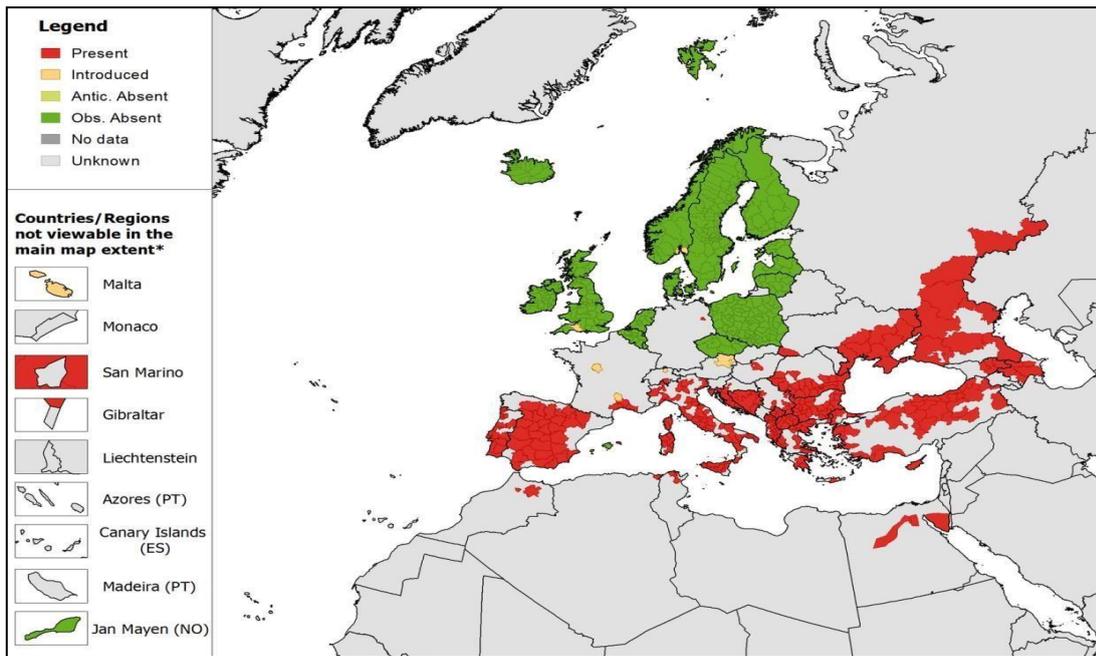


Figura 4: distribución del género *Hyalomma* en Europa (Sierra et al., 2019).

FHCC: Fiebre Hemorrágica de Crimea-Congo.

El país más afectado y epicentro de la enfermedad en Europa es Turquía, con más de 1000 casos confirmados al año. Además de los brotes conocidos en todo el mundo, se han realizado estudios de seroprevalencia para conocer la presencia real del virus, tanto en garrapatas como en animales y seres humanos, sean población sana o grupos de riesgo. En la tabla podemos observar los resultados de dichos estudios (**Tabla 1**) (Sierra et al., 2019).

Tabla 1: estudio de seroprevalencia por país y presencia del virus de FHCC, 2019.

RT-PCR: PCR a tiempo real. IFI: inmunofluorescencia indirecta. VFHCC: Virus de la Fiebre Hemorrágica de Crimea-Congo.

Especie de garrapatas capturadas → año de su estudio y seroprevalencia.	Especie de animal estudiada → técnica empleada para el estudio, año en el que se realizó y seroprevalencia.	Población estudiada → técnica empleada para el estudio, año en el que se realizó y seroprevalencia.
ALBANIA		
Ganado → <i>H. marginatum</i> , <i>R. sanguineus</i> y <i>R. bursa</i> ; 2014-2017; 13.9%.	Cabras → 20%; ELISA; 2007-14. Ganado → 75,7%; ELISA; 2010, 2013 y 2014. Ganado bovino → 88,3%; ELISA; 2010, 2013 y 2014.	No se conocen datos.
BULGARIA		
Ganado → <i>H. marginatum</i> (3.7%), <i>R. sanguineus</i> (1.6%) e <i>I. ricinus</i> (1.9%); RT-PCR; 2006-2010.	Ganado bovino → 7,89%; IFI; 2006-2012. Rumiantes domésticos → 26%; anti- VFHCC.	Adultos sanos → (2,8%); ELISA; 2011 Población general → (3,7%); ELISA e IFI; 2015
GRECIA		
No se conocen datos.	Ovejas → 25%; ELISA; 2014.	Población de riesgo → 1%; Neutralización e IFI; 1981-1988. Población general → 3,14%; ELISA; 2008-2009. Población general → 4,2%; ELISA; 2009-2010. Población general → 2,2%; ELISA; 2010-2011.
KOSOVO		
Ganado y vegetación → <i>H. marginatum</i> (29/297, 9,8%), <i>R. bursa</i> (10/108, 9,3%) e <i>I. ricinus</i> (1/7, 14,3%); RT-PCR; 2012.	Ganado bovino → 18,4%, Cabras → 20%. Ovejas → 10%; IFI; 2012.	Población general → 4%; ELISA; 2012.
TURQUIA		
No se conocen datos.	Cabras → 66%. Ovejas → 31,8%. Ganado bovino → 13%; ELISA; 2014. Rumiantes domésticos → 57%; ELISA; 2011.	Voluntarios sanos → 19,6%; ELISA. Población rural → 10%; ELISA; 2009. Contactos de casos → 13,6%; ELISA; 2009-2010. Ganaderos y agricultores → 14,4%; ELISA; 2012. Población de riesgo → 12,8%; ELISA; 2006.
POLONIA		
No se conocen datos.	Ganado bovino → 0%; sandwich ELISA.	No se conocen datos.

El virus presenta una cadena simple de ARN de polaridad negativa y su genoma está fragmentado en tres segmentos que reciben el nombre de S, M y L (small, medium, large). Los diferentes segmentos, pueden combinarse entre sí provocando una amplia variabilidad viral y nuevas cepas, que pueden coinfectar a un mismo individuo. También es importante destacar, que el virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo es, dentro de los *Arbovirus*, el que tiene mayor grado de diversidad genética, con una variabilidad en torno al 20-30% entre los segmentos S, Ly M.

Basándose en el análisis de los segmentos S, M y L, los investigadores han elaborado un árbol filogenético del genoma viral del virus FHCC notificándose hasta un total de seis linajes distintos (I-VI). En concreto en Europa, existen los linajes V y VI en las zonas de Kosovo, Albania, Turquía y Bulgaria, mientras que el linaje VI aparece exclusivamente en Grecia. Los linajes V y VI son nombrados asimismo Europa-1 y Europa-2 (**Tabla 2**) (Bente et al., 2013; Dreshaj et al., 2016; Magyar et al., 2021).

Tabla 2: Linajes del virus de la FHCC según la combinación segmentos y distribución geográfica

LINAJE		ZONA GEOGRÁFICA
V	EUROPA-1	Albania, Turquía, Kosovo y Bulgaria
VI	EUROPA-2	Grecia

4.1 FACTORES DE RIESGO QUE FAVORECEN LA APARICIÓN DE LA FHCC

La aparición de la FHCC puede estar influenciada por diversos factores, entre los que se destacan aquellos que afecten directamente al vector, la garrapata.

El comportamiento de la garrapata, su fisiología y ecología, determinarán la probabilidad y vía de contacto con el hospedador, así como su capacidad de sobrevivir y transmitir el virus, además la baja movilidad de las garrapatas hace que sean más vulnerables a los cambios climáticos. Las larvas y las ninfas se alimentan de pequeños mamíferos y aves; y las adultas de grandes mamíferos. Además como mencionamos anteriormente, todos los estadios del ciclo de vida de estos vectores son hematófagos, con lo cual, el virus

puede mantenerse en la garrapata en las distintas fases del ciclo biológico (Sierra et al., 2019).

El cambio climático ha afectado tanto directamente a la supervivencia, actividad y desarrollo de las garrapatas, como indirectamente a través del cambio de vegetación implicado en el desarrollo de las mismas. Las condiciones del microclima son esenciales, influyendo en la temperatura, velocidad del viento, grado de exposición y humedad del suelo. Estas variaciones pueden cambiar las posibilidades de supervivencia y desarrollo, estacionalidad de su actividad o susceptibilidad frente a patógenos entre otros parámetros biológicos de las garrapatas. Las etapas de mudas son muy susceptibles a bajas temperaturas, lo que significa que las fases larvarias deben desarrollarse antes de la llegada del invierno (Portillo et al., 2021; Sierra et al., 2019).

Por otro lado, debemos tener en cuenta que las aves, exceptuando el avestruz, tienen una corta fase de viremia, y todas se muestran asintomáticas a la infección. La etapa de alimentación de las fases inmaduras de la garrapata es larga (12-26 días) lo que contribuye al transporte pasivo del virus a grandes distancias geográficas a través de estas aves infectadas. El movimiento del ganado y las aves migratorias son una ruta potencial de diseminación de garrapatas infectadas. Concretamente las aves paseriformes son especies migratorias transaharianas que provienen del sur y centro de África, donde pueden infectarse y de esta forma transportarían el virus hasta el continente europeo (Palomar et al., 2013); López, 2021; Mancuso et al., 2019).

4.2 FIEBRE HEMORRÁGICA DE CRIMEA-CONGO EN EUROPA

La FHCC es considerada una enfermedad emergente en muchos países endémicos de Europa. Remontándonos a los primeros datos notificados de esta enfermedad en los seres humanos, la FHCC es endémica en Bulgaria desde 1950, cuando se produjo un gran brote entre los años 1954 y 1955, con más de 487 casos. Seguidamente tuvieron lugar varios brotes en Albania en el 2001 y 2003, y en Kosovo en 2001. En Turquía los primeros casos sintomáticos se observaron en 2002, y es a partir del 2003 cuando han comenzado a subir el número de casos de manera exponencial. En el 2008 se dio un único caso en Grecia. Entre el año 2000 y el 2009 se registraron 1300 casos en la Federación de Rusia. En el año 2006 fue cuando se detectó por primera vez en los Países Bajos y el sur de Alemania;

y en el caso de España los primeros casos en humanos se detectaron en el año 2010, mientras que cuatro años más tarde aparecieron las primeras infecciones en el Reino Unido (Dreshaj et al., 2016; Maltezou et al., 2010).

Una vez expuesto los datos generales anteriormente citados, analizaremos con detenimiento diferentes datos epidemiológicos realizados en el continente europeo sobre la FHCC.

Comenzaremos con Turquía, ya que hoy en día está considerado el “epicentro” de la enfermedad en nuestro continente. Aunque a principios del nuevo milenio, estaba considerada una zona libre de FHCC, actualmente presenta una media de 1000 casos confirmados al año. El primero de ellos se notificó en el 2002, y hasta el 2015 ha presentado una tasa de mortalidad inferior al 5%. La mayoría de los casos tienen lugar en la zona centro y este de Turquía, donde se realizó un estudio serológico en el que se obtuvo un resultado del 80% de animales domésticos con anticuerpos contra el virus, además de las garrapatas obtenidas de estos animales, en un 20% de las garrapatas se corroboró la presencia del virus. La mayoría de los virus aislados pertenecieron al linaje europeo. La edad avanzada, la agricultura y el historial de picaduras de garrapatas fueron factores de riesgo importantes en los datos de seropositividad (Ak et al., 2020; Dreshaj et al., 2016).

Otro de los estudios realizados en este país tuvo como objetivo principal la obtención de una predicción prospectiva de la enfermedad para así identificar las regiones geográficas de riesgo. Con ello se pretendía ayudar en la toma de medidas preventivas contra la FHCC. Para realizar el estudio se utilizaron datos de casos confirmados, recopilados por el Ministerio de Salud en Turquía, desde el 2004 a 2015; y así predecir el recuento de casos en 2016 y 2017. Además, se recogen datos de variables como el clima, el uso de la tierra, las poblaciones animales y humanas de riesgo, etc. (Ak et al., 2020). Este estudio reveló que en Turquía se notificaron 10411 casos entre los años 2004-2017, principalmente entre los meses de abril a octubre, alcanzando, las curvas, un pico máximo en los meses de junio y julio; la mayoría de ellos en la zona del norte noreste de Turquía (**Figura 5**). Como resultados predictivos se obtuvieron un número de casos anuales estimados de FHCC en humanos de 438 y 341 para 2016 y 2017, respectivamente, siendo los resultados finalmente obtenidos de 432 (2016) 343 (2017). Se concluyó que los factores que más afectaban en la determinación del número de casos eran, la existencia

de población de riesgo en zonas rurales, la situación geográfica y el efecto del clima sobre las garrapatas (Ak et al., 2020).

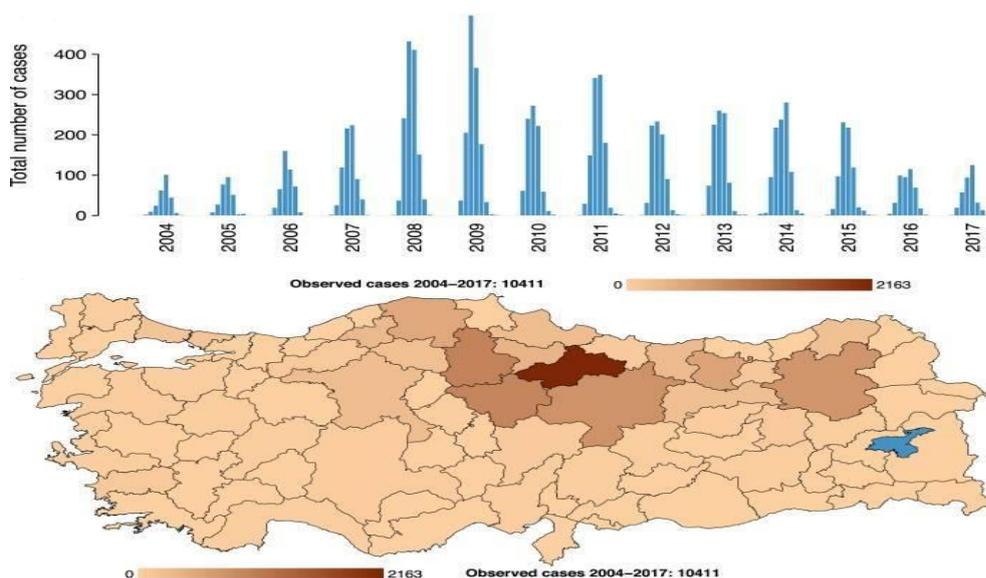


Figura 5: Resumen de los datos recopilados en Turquía sobre FHCC (Ak et al., 2020). Región en azul: no se han notificado datos confirmativos.

En Bulgaria se notificó por primera vez, un caso, en el año 1950, y desde entonces la FHCC se ha introducido en el sistema de declaración obligatoria de este país. Hay que tener en cuenta que la mayor parte de este país presenta condiciones ecológicamente favorables para la presencia de este virus. Desde 1970, Vasilenko et al. (2012) realizaron diferentes estudios serológicos y demostraron que la edad más afectada por este virus estaba en el rango de los 21 a los 50 años, especialmente en hombres (65%). En los últimos 10 años se han notificado más de 10 casos al año, y aunque es menor el número de casos, su expansión territorial es mayor. Para estudiar la situación del virus, tanto en zonas endémicas como en las no endémicas, se realizaron nuevos estudios de seroprevalencia, utilizando la técnica ELISA. Las muestras totales de suero recogidas para detectar la presencia de anticuerpos IgG contra el virus de FHCC durante el año 2011, fue de 1018 personas sanas procedentes de 13 distritos de población diferentes (**Figura 6**). El resultado obtenido fue la aparición de estos anticuerpos en 28 de los sueros analizados y la mayor seroprevalencia se observó en el distrito de Burgas al oeste de Bulgaria (7,8%). También se mostró que los factores de riesgo principales fueron la

picadura previa de una garrapata y el trabajo de ganadería con animales (Christova et al., 2013).



Figura 6: Tasas de seroprevalencia del virus de la Fiebre Hemorrágica de Crimea-Congo en varios distritos de Bulgaria.

Datos de seroprevalencia: Pleven 0% (50), Ruse 1% (100), Shumen 0% (50), Sofia District 0% (116), Pazardjik 5.8% (52), Blagoevgrad 1% (100), Smolyan 0% (46), Kardjali 6% (50), Haskovo 4.6% (108), Stara Zagora 0% (36), Sliven 2% (50), Yambol 0% (60), Burgas 7% (200).

Los datos entre paréntesis corresponden con el número de pacientes en estudio de cada territorio (Christova et al., 2013).

Seguidamente, Kosovo es otro de los países más afectados por este virus. Las primeras notificaciones en humanos se remontan al año 1957, cuando se descubrió un brote familiar, con ocho casos mortales. Según los datos obtenidos por el Instituto de Salud Pública de Kosovo, desde 1995 hasta 2013, se han notificado un total de 228 casos, con una alta tasa de mortalidad del 25.5% (Fajs et al., 2014).

Un estudio realizado entre el año 2013 y 2016, mostró que de las 32 personas infectadas con FHCC en tratamiento con ribavirina en Prishtina, Kosovo, 11 de ellas murieron, con lo cual este fármaco no mostró una eficacia notable contra la enfermedad. Para el estudio

se analizaron a 32 pacientes confirmados con la enfermedad, 27 de los cuales eran hombres y 5 mujeres, con una media de edad de 40,5 años, habiendo estado la gran mayoría de ellos expuestos a garrapatas anteriormente. También se extrajeron datos demográficos, historia clínica, síntomas, signos, resultados de laboratorio y evolución de cada uno de ellos. La carga viral se determinó por RT-PCR. La mediana de duración entre los primeros síntomas y el ingreso hospitalario resultó ser de 2,5 días; y la calculada entre los primeros síntomas y la administración de ribavirina es de 3,5 días. Se concluye que los predictores clínicos más fuertes de muerte por Fiebre Hemorrágica de Crimea-Congo, son el sangrado y la afectación neurológica. De los parámetros a nivel de laboratorio, los predictores más fuertes son la carga viral por encima de $1 \times 10^8,5$ copias virales/ml de suero, y un nivel de LDH > 2700 U/ml. Con respecto al tratamiento con ribavirina los datos de su efectividad no resultaron concluyentes (Ahmeti et al., 2019).

Por otro lado, en Grecia, no fue hasta 1975 cuando se detectó la presencia del virus por primera vez en seres humanos, encontrándose en 4 de los 65 residentes de una aldea de Vergina, localidad situada al norte en una zona montañosa, próxima a Macedonia. Una reciente encuesta realizada a nivel nacional describe una variación significativa en la prevalencia de anticuerpos del virus de FHCC, con altos niveles entre los hombres que trabajan con ganado. Las garrapatas recolectadas en esta región fueron infectadas principalmente por el virus de los linajes Europa-1 y Europa-2. A pesar de la detección de anticuerpos contra la enfermedad, la mayoría de los casos positivos en Grecia se trataron de casos asintomáticos dándose el primer caso con síntomas en 2008, cuando una mujer de 25 años falleció a causa del virus. Por ella se sospecha que esa alta seroprevalencia en regiones específicas podría pertenecer a una cepa no patógena o de baja patogenicidad (Dreshaj et al., 2016; Papa et al., 2014).

Situándonos un poco más al norte del mapa, en Rusia, la tasa de mortalidad con respecto a esta enfermedad en humanos puede alcanzar un 40% (Dedkov et al., 2017). Del año 2000 al 2015, hubo aproximadamente 668 casos registrados en el área de Rusia, por tanto, esta enfermedad se está convirtiendo en un problema grave para las autoridades sanitarias de este país, ya que los casos son graves y como se describe anteriormente tienen una alta tasa de letalidad. En uno de los estudios realizados en Rusia y Turquía sobre la afectación del virus durante el embarazo se concluye, tras la revisión de diferentes fuentes y análisis de 42 casos de FHCC en mujeres embarazadas, que la mortalidad maternal es del 33.3%, y fetal del 57%, además la transmisión nosocomial tuvo una gran presencia en estas

circunstancias (Dedkov et al., 2017). En uno de los casos notificados, en 2011, una mujer de 17 años embarazada ingreso en el hospital de enfermedades infecciosas con un historial de dos días de fiebre, dolor de cabeza y mialgia. Esta paciente comunico haber sufrido una picadura de garrapata siete días antes, por lo que se sospechó de FHCC y se confirmó con un RT-PCR. Se inicia un tratamiento con ribavirina y un par de días después empezó a recuperarse, disminuyendo también los fenómenos de fiebre alta. Los procesos hemorrágicos típicos de la FHCC no aparecieron lugar durante la enfermedad y se le concedió el alta a los 10 días, dando finalmente a luz a un niño libre de carga viral. En resumen, los casos de FHCC en el embarazo son raros; y cierto es, que la hemorragia está relacionada con la muerte maternal y neonata, pero en ocasiones esta no ocurre y el embarazo sigue su ciclo con total normalidad (Dedkov et al., 2017; Pshenichnaya et al., 2017).

4.2.2 FIEBRE HEMORRÁGICA DE CRIMEA-CONGO EN ESPAÑA

Finalmente, nos vamos a central en la zona sur del continente europeo, más concretamente en España donde los primeros casos positivos en garrapatas tuvieron lugar en el Centro de Investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR) donde se detectó el virus en garrapatas de ciervos capturados en 2010 en la provincia de Cáceres (Sierra et al., 2019). Las garrapatas positivas pertenecieron a la especie *H. lusitanicum*. La mayoría de las garrapatas infectadas coincidían con la variante del virus África-3. Esta variante es predominante en la zona norte de África, lo que apoya la teoría de su propagación mediante las aves migratorias o la importación de ganado. Más tarde, el laboratorio de Arbovirus y Enfermedades Víricas Importadas del Centro Nacional de Microbiología Carlos III, analizó 681 garrapatas procedentes de Extremadura y obtuvieron 24 especímenes positivos. El primer caso autóctono en humanos en nuestro país, apareció el día 1 de septiembre, de 2010, en el Centro Nacional de Microbiología donde se confirmó la presencia del virus en la muestra de un paciente varón de 62 años sin antecedentes de viajes fuera de España. El hombre había estado recientemente paseando por el campo en el municipio de Ávila. El segundo caso fue una mujer, trabajadora sanitaria, de 50 años que estuvo atendiendo al paciente, anteriormente mencionado, en la UCI. Se investigaron posibles nuevos casos entre los 400 contactos de ambos pero no apareció ningún nuevo

positivo (Dreshaj et al., 2016; Portillo et al., 2021; Sharifinia et al., 2015; Sierra et al., 2019).

Tras estos casos en humanos, entre septiembre del 2016 y febrero del 2017 se elaboró un estudio basado en muestras de garrapatas en las zonas consideradas de mayor riesgo, pertenecientes a las comunidades autónomas de Castilla-La Mancha, Castilla y León, Extremadura y Madrid. El muestreo se realizó en animales domésticos y fauna silvestre. En total se mandaron al CNM (Centro Nacional de Microbiología) más de 9.500 garrapatas, de las cuales, mostraron resultados negativos para el virus de FHCC todas las procedentes de animales domésticos, mientras que 128 aisladas animales salvajes mostraron resultados positivos para la presencia del virus. Los resultados han confirmado la presencia del virus en garrapatas de once comarcas ganaderas estudiadas en esta misma región (**Figura 7**). De las garrapatas positivas la gran mayoría perteneces a la especie *H. lusitanicum* (Sierra et al., 2019).

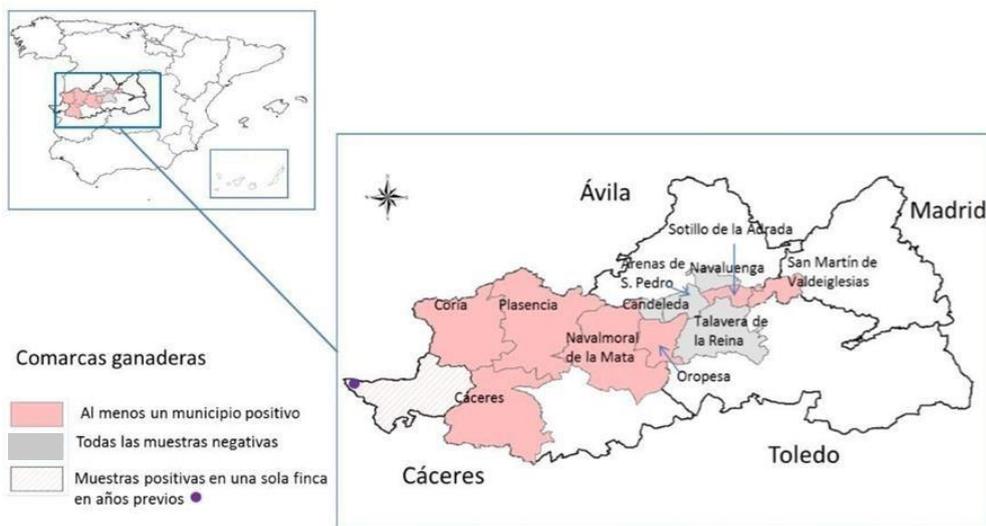


Figura 7: Resultados del estudio del virus de la fiebre de Crimea-Congo en garrapatas recogidas en animales por comarcas ganaderas (Sierra et al., 2019).

En agosto de 2018 se registró un nuevo caso en España, por el fallecimiento de un hombre de 74 años a causa de FHCC. El día 4 de agosto ingresa en el hospital de Ávila con fiebre y un cuadro clínico complicado que acaba con su fallecimiento a los pocos días. El paciente había participado en una actividad cinegética en la localidad de Helechosa de los Montes, en la provincia de Badajoz, donde sufrió la picadura de una garrapata. Por esto

último fue trasladada su muestra de sangre al Centro Nacional de Microbiología que seguidamente confirmó el positivo en FHCC. De acuerdo con el protocolo establecido para el seguimiento de la vigilancia, los servicios epidemiológicos de Castilla y León realizaron un seguimiento a 123 personas que mantuvieron contacto con él, que finalmente concluyó sin incidencias ni nuevas infecciones (De, 2020; Sierra et al., 2019).

En ese mismo año se elaboró un estudio en nuestro país para conocer la circulación potencial del virus en el occidente de España con una encuesta serológica a adultos asintomáticos. Durante los años 2017 y 2018, en los meses de mayo a octubre, donaron sangre asintomáticos seleccionados aleatoriamente del oeste de España para realizar un test ELISA Vector-Crimea, test de inmunofluorescencia indirecta con glucoproteína y nucleoproteína (**Figura 8**). Un total de 516 pacientes participaron en el estudio, de los cuales, la mayoría eran residentes en zonas rurales (86,8%), habían estado en contacto con animales (68,6%) y un 20.9% habían participado en prácticas de cría de animales. Uno de cada cinco participantes se dedicaba a profesiones de riesgo como la agricultura y pastoreo, caza, matanza, veterinaria y personal sanitario. El 15,3% fueron picados por garrapatas en los días previos o meses anteriores a la fecha del muestreo. Se detectaron anticuerpos IgG anti-VFHCC con dos ensayos de diagnóstico en 3 de los 516 individuos evaluados y con un ensayo de diagnóstico en 6 de los 516 individuos. Como conclusión se obtuvo que la seroprevalencia del virus osciló entre el 0.58% y el 1,16% en Castilla y León. Es el primer estudio en España que muestra la circulación del virus en la población sana (Arteaga et al., 2018).

El último de los casos registrado en España ha sido el 25 de junio de este año. Es el segundo caso notificado este mismo año, ya que el 26 de abril se confirmó otro en la provincia de Salamanca, cuando un hombre de 59 años, ganadero y en contacto con los animales, fue picado por una garrapata días anteriores a su ingreso. Este último se trata de una mujer de 68 años ingresada en el Hospital Río Hortega de Valladolid por un caso sospechoso de FHCC, tras haber sido picada por una garrapata. Según la información recogida se están analizando su muestra en el Instituto San Carlos de Madrid (Márquez, 2021).

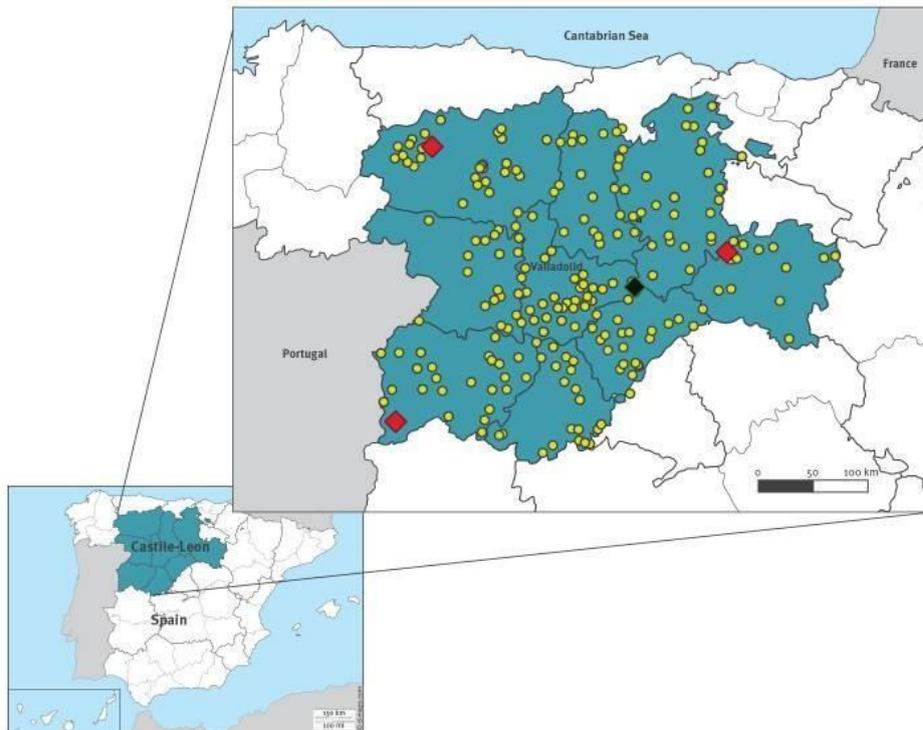


Figura 8: Distribución geográfica de la recogida de muestras y resultados positivos para el virus de la FHCC en donantes de sangre de Castilla y León, España, en los meses de mayo-octubre de 2017 y mayo-octubre de 2018 (n=516).

Legenda: los círculos amarillos son los lugares de residencia de los donantes de sangre; los rombos rojos son los individuos con serología confirmada para anticuerpos IgG contra VFHCC, y el diamante negro

4.3 POSIBLES MEDIDAS PROFILACTICAS QUE FRENE LA ENFERMEDAD

Debido a la falta de tratamiento específico frente al virus de la FHCC, es muy importante hacer énfasis en las medidas profilácticas y llevarlas a cabo de forma correcta. Las medidas preventivas deben realizarse de forma rigurosa y, en especial en aquellas personas que pertenezcan a la población de mayor riesgo, como ocurre con agricultores, ganaderos y veterinarios. Entre estas medidas encontramos las siguientes (CDC, 2014):

- Evitar zonas donde las garrapatas abundan y el periodo en el que estas se encuentran en mayor proporción.

- Se aconseja el uso de repelentes de insectos sobre la ropa y la piel. El más eficaz en el N,N-dietil-m-toluamida (DEET), por tanto, sería el de elección en estos casos.
- Se recomienda el uso de guantes, mascarilla, ropa de protección, guantes y gorros para evitar el contagio a través de la sangre y los fluidos de los animales. En el caso de la ropa, es preferible clara, para hacer contraste con la garrapata y poderla visualizar.
- Evitar contacto con sangre y fluido de animales de ganado y con aquellas personas que muestren síntomas. Lavarse las manos tras tratar animales o personas enfermas.
- Administración de vacuna preventiva a los animales. Se trata de una vacuna inactiva derivada del cerebro de ratón contra VFHCC, usada en la zona de Europa de Este. Aun no hay vacuna que presente seguridad ni eficacia en el hombre (Tipih & Burt, 2020).

Con el fin de mejorar la detección temprana y rápida respuesta frente a la enfermedad, se han desarrollado una serie de medidas a seguir (Al-Abri et al., 2017):

- Estandarización de la definición de casos para la detección temprana de pacientes con FHCC, pertenecientes a países endémicos y no endémicos.
- Desarrollo de ensayos para cuantificar el ARN de FHCC, para que sean más rápidos, precisos y fáciles de implantar en el punto de atención en zonas con recursos limitados y lo suficientemente robustos para operar en condiciones de campo. así mejoraría el diagnóstico y la detección temprana en atención primaria.
- Diseño y elaboración de ensayos clínicos aleatorios, para refutar la eficacia de la ribavirina, favipiravir y anticuerpos monoclonales como tratamiento de la enfermedad, con la colaboración de otros países endémicos.
- Realizar un algoritmo como ayuda para los médicos con el fin de establecer un rápido diagnóstico clínico presuntivo de los pacientes en base a las características clínicas, epidemiológicas y demográficas que presentan.
- Desarrollo de estudios seroepidemiológicos sobre FHCC para infecciones humanas y animales en la región.
- Identificación de prácticas de vigilancia de la salud animal para la detección temprana de los riesgos potenciales de propagación a los seres humanos de la FHCC.

- Diseño e implantación de estudios para el desarrollo de vacunas anti-garrapatas FHCC. Un aumento de la inmunidad de los animales domésticos sería un elemento clave de un programa sólido de prevención contra esta enfermedad.
- Una clasificación de las áreas de riesgo y la predicción espaciotemporal de la circulación del virus y los brotes futuros.

4.3.1 VACUNA

Existe una vacuna, para uso en la población de riesgo, creada y utilizada en Bulgaria desde 1974, que se basa en el virus FHCC derivado del cerebro de un ratón recién nacido y este virus se encuentra inactivado por cloroformo. La vacuna creó inmunidad tanto humoral como mediada por células, pero el inconveniente es que requiere de sucesivas dosis durante 5 años para alcanzarla, e incluso entonces no llega a ser del 100%. Hoy en día sigue sin haber estudios controlados de eficacia y la vacuna, por tanto, no tiene licencia de la Agencia Europea del Medicamento ni de la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. Tiene una compleja preparación en cuanto a seguridad se refiere, por tanto, su aprobación es poco probable (Dowall et al., 2016).

Se conocen nuevos enfoques para las vacunas de esta enfermedad. Existe una línea basada en ADN que expresa la región del virus que codifica la glicoproteína que induce anticuerpos neutralizantes en prácticamente la mitad de los ratones vacunados. Otro de los enfoques es la vacuna a base de hojas de tabaco transgénicas que expresan las glicoproteínas virales FHCC. Se alimentaron con ellas a ratones e indujeron tanto IgG como IgA; pero tanto en un enfoque como en otro no se ha demostrado la neutralización del virus y ninguno se ha probado para la protección de enfermedades letales, por tanto, su eficacia no se conoce (Dowall et al., 2016).

El candidato más prometedor como vacuna contra el virus de la FHCC conocido hasta día de hoy es un vector de Vaccinia Ankara Modificada (MVA) que expresa las glicoproteínas de longitud completa que inducen inmunidad humoral y celular, en un modelo de animal pequeño adulto infectado por el virus. El genoma del virus está dividido en 3 fragmentos de ARN: S, M y L que codifican la nucleoproteína viral, la glicoproteína y la ARN polimerasa. Todos los artículos sobre las vacunas, hasta la fecha, se han centrado en el segmento M, pero existen indicios de que centrarse en el

segmento S sería una buena alternativa. La nucleoproteína es el antígeno predominante, induce una alta respuesta inmune en la mayoría de las infecciones por *Bunyavirus*, además se ha utilizado como diana antigénica para vacunas de diferentes enfermedades virales. La nucleoproteína del VFHCC tiene un gran dominio globular, más una protuberancia con sitio de escisión de caspasa-3 conservado siendo la región globular la responsable de la unión al ARN. Se ha demostrado que esta proteína se divide en células apoptóticas posteriormente a la infección, y que puede presentar una función reguladora ya que la ARN polimerasa aumenta cuando se interrumpe la escisión. La formación de la nucleoproteína es esencial para la multiplicación viral y por tanto representa un posible diana de vacunación. Se ha documentado la incorporación del segmento S del virus en un vector de Ankara del virus Vaccinia modificado, pero, aunque se haya demostrado su respuesta inmunológica en animales experimentados, no es eficaz frente a la letalidad de la enfermedad (Tipih & Burt, 2020).

Por último se ha desarrollado otra posible vacuna que ha mostrado una evidente inmunidad preventiva y un 100% de eficacia contra la letalidad del VFHCC. Es una vacuna de ADN que codifica ubiquitina unida a una versión de las proteínas Gc, Gn y N de VFHCC (Tipih & Burt, 2020; Dowall et al., 2016; Hinkula et al., 2017; Center for Food Security & Public Health, 2010).

5. CONCLUSIONES

- ❖ La FHCC es una enfermedad que amenaza cada vez a más territorios inicialmente no endémicos, por tanto, se está convirtiendo en un problema de salud; ya no por un aumento de los casos, sino por su cada vez más amplia distribución, siendo uno de los factores precipitantes el cambio climático, y por tanto el calentamiento global generado.
- ❖ A partir de los datos descritos en Kosovo que demuestran el peligro de esta enfermedad con una tasa de mortalidad del 25,5% de los casos, y su aumento de casos según los datos obtenidos de seroprevalencia, se deduce una falta de tratamiento eficaz, y la gran necesidad de éste para los presentes y futuros casos, ya que los tratamientos utilizados en la actualidad no han mostrado una alta eficacia en ninguno de los casos.
- ❖ Entre los factores de riesgo cabe destacar especialmente, el trabajo en el ámbito rural, así como una alta exposición a animales silvestres y el trabajo con ellos, ya que la gran mayoría de casos confirmados han tenido lugar debido a la picadura de una garrapata en alguna de las situaciones anteriormente mencionadas, siendo el ganado y el personal que trabaja con él los más afectador por esta enfermedad.
- ❖ España es uno de los países afectados por esta enfermedad, en este caso, la aparición de la enfermedad es en gran medida debida al tránsito de aves migratorias procedentes de zonas endémicas de África. Según los datos recogidos de los casos confirmados, la cepa presente en España es la África-3, y por ello se concluye que estas aves llegan infectadas desde allí. Además, la presencia de hospedadores idóneos para el desarrollo del ciclo vital de las garrapatas, y las condiciones climáticas óptimas favorecen la diseminación del virus por determinadas zonas de nuestro país.
- ❖ Hoy en día se estudia la posibilidad de una vacuna para la prevención de la población de riesgo. Tras varias estrategias utilizadas, con disparidad en los resultados, hace que hasta la fecha no se disponga de una vacuna eficaz y segura para animales o humanos que pueda ser comercializada.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Ahmeti, S., Berisha, L., Halili, B., Ahmeti, F., Possel, R. Von, Thomé-bolduan, C., Michel, A., Priesnitz, S., Reisinger, E. C., Günther, S., Krüger, A., Sherifi, K., Jakupi, X., Hemmer, C. J., & Emmerich, P. (2019). *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, Kosovo, 2013–2016*. *25*(2), 2013–2016.

- Ak, Ergönül, & Gönen, M. (2020). A prospective prediction tool for understanding Crimean–Congo haemorrhagic fever dynamics in Turkey. *Clinical Microbiology and Infection*, *26*(1), 123.e1-123.e7.
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.05.006>

- Al-Abri, S. S., Abaidani, I. Al, Fazlalipour, M., Mostafavi, E., Leblebicioglu, H., Pshenichnaya, N., Memish, Z. A., Hewson, R., Petersen, E., Mala, P., Nhu Nguyen, T. M., Rahman Malik, M., Formenty, P., & Jeffries, R. (2017). Current status of Crimean-Congo haemorrhagic fever in the World Health Organization Eastern Mediterranean Region: issues, challenges, and future directions. *International Journal of Infectious Diseases*, *58*, 82–89.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.02.018>

- Arteaga, L. M., Luis, J., Bellido, M., Lista, M. C. V., Santiago, M. B. V., Soto, F., Bas, I., Leralta, N., Manchón, F. D. O., Negredo, A. I., Seco, M. P. S., González, S. P., Bianco, A. J., Peris, L. B., Alamo-sanz, R., Belhassen-garcía, M., & Muro, A. (2018). *Spain*. 1–7.

- Bente, D. A., Forrester, N. L., Watts, D. M., McAuley, A. J., Whitehouse, C. A., & Bray, M. (2013). Crimean-Congo hemorrhagic fever: History, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity. *Antiviral Research*, *100*(1), 159–189. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.07.006>

- Calle-prieto, F. De, Martín-quirós, A., Trigo, E., Mora-rillo, M., Arsuaga, M., Díaz-menéndez, M., & Ramón, J. (2020). *Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . January.*

- De, S. D. E. E. (2020). *EVALUACIÓN RÁPIDA DE RIESGO Detección de casos de Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo en Salamanca Resumen de la situación y conclusiones.* 1–8.

- Dedkov, V. G., Shchelkanov, M. Y., Bushkueva, B. T., Rudenko, T. A., Kurdyukova, O. V., Galkina, I. V., Sapotsky, M. V., Blinova, E. A., Dzhambinov, S. D., & Shipulin, G. A. (2017). A neonatal death associated with Crimean-Congo hemorrhagic fever (Republic of Kalmykia, Russia, June 2016). *Antiviral Research, 146*, 146–148.
<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.08.018>

- Dowall, S. D., Buttigieg, K. R., Findlay-Wilson, S. J. D., Rayner, E., Pearson, G., Miloszevska, A., Graham, V. A., Carroll, M. W., & Hewson, R. (2016). A Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) viral vaccine expressing nucleoprotein is immunogenic but fails to confer protection against lethal disease. *Human Vaccines and Immunotherapeutics, 12*(2), 519–527.
<https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1078045>

- Dreshaj, S., Ahmeti, S., Ramadani, N., Dreshaj, G., Humolli, I., & Dedushaj, I. (2016). Current situation of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Southeastern Europe and neighboring countries: a public health risk for the European Union? *Travel Medicine and Infectious Disease, 14*(2), 81–91.
<https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2016.03.012>

- Fajs, L., Jakupi, X., Ahmeti, S., Humolli, I., Dedushaj, I., & Avšič-Županc, T. (2014). Molecular Epidemiology of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Kosovo. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8(1), 43.
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002647>
- Fillâtre, P., Revest, M., & Tattevin, P. (2020). Erratum to “Crimean-Congo hemorrhagic fever: An update”. [Med. Mal. Infect. 49 (2019) 574–585](S0399077X18308539)(10.1016/j.medmal.2019.09.005). *Medecine et Maladies Infectieuses*, 50(1), 95–96.
<https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.11.004>
- González González, J. (2018). *Biología y control de la garrapata Hyalomma lusitanicum*. 210. <https://eprints.ucm.es/55139/1/T41051.pdf>
- Hawman, D. W., & Feldmann, H. (2018). Recent advances in understanding crimean-congo hemorrhagic fever virus [version 1; peer review: 4 approved]. *F1000Research*, 7(0), 1–10.
<https://doi.org/10.12688/F1000RESEARCH.16189.1>
- Hinkula, J., Devignot, S., Åkerström, S., Karlberg, H., Wattrang, E., Bereczky, S., Mousavi-Jazi, M., Risinger, C., Lindegren, G., Vernersson, C., Paweska, J., van Vuren, P. J., Blixt, O., Brun, A., Weber, F., & Mirazimi, A. (2017). Immunization with DNA Plasmids Coding for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Capsid and Envelope Proteins and / or Virus-Like Particles. *Journal of Virology*, 91(10), 1–19.
- Johnson, S., Henschke, N., Maayan, N., Mills, I., Buckley, B. S., Kakourou, A., & Marshall, R. (2018). Ribavirin for treating Crimean Congo haemorrhagic fever. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(6).
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012713.pub2>

- Magyar, N., Kis, Z., Barabás, É., Nagy, A., Henczkó, J., Damjanova, I., Takács, M., & Pályi, B. (2021). New geographical area on the map of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: First serological evidence in the Hungarian population. *Ticks and Tick-Borne Diseases*, *12*(1), 1–5.
<https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2020.101555>
- Maltezou, H. C., Andonova, L., Andraghetti, R., Bouloy, M., Ergonul, O., Jongejan, F., Kalvatchev, N., Nichol, S., Niedrig, M., Platonov, A., Thomson, G., Leitmeyer, K., & Zeller, H. (2010). Crimean-congo hemorrhagic fever in Europe: Current situation calls for preparedness. *Eurosurveillance*, *15*(10), 48–51. <https://doi.org/10.2807/ese.15.10.19504-en>
- Mancuso, E., Toma, L., Polci, A., D'Alessio, S. G., Luca, M. Di, Orsini, M., Domenico, Marcacci, M., Mancini, G., Spina, F., Goffredo, M., & Monaco, F. (2019). Crimean-congo hemorrhagic fever virus genome in tick from migratory bird, italy. *Emerging Infectious Diseases*, *25*(7), 1418–1420.
<https://doi.org/10.3201/eid2507.181345>
- Öncü, S. (2013). Crimean-Congo hemorrhagic fever: An overview. *Virologica Sinica*, *28*(4), 193–201. <https://doi.org/10.1007/s12250-013-3327-4>
- Palomar, A. M., Portillo, A., Santibáñez, P., Mazuelas, D., Arizaga, J., Crespo, A., Gutiérrez, Ó., Cuadrado, J. F., & Oteo, J. A. (2013). Crimean-congo hemorrhagic fever virus in ticks from migratory birds, Morocco. *Emerging Infectious Diseases*, *19*(2), 260–263. <https://doi.org/10.3201/eid1902.121193>
- Palomar, A. M., Portillo, A., Santibáñez, S., García-Álvarez, L., Muñoz-Sanz, A., Márquez, F. J., Romero, L., Eiros, J. M., & Oteo, J. A. (2017). Estudio molecular (garrapatas) y serológico (humanos) del virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo en la Península Ibérica, 2013–2015. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, *35*(6), 344–347.
<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.01.009>

- Papa, A., Sidira, P., Larichev, V., Gavrilova, L., Kuzmina, K., Mousavi-Jazi, M., Mirazimi, A., Ströher, U., & Nichol, S. (2014). Crimean-congo hemorrhagic fever virus, Greece. *Emerging Infectious Diseases*, 20(2), 288–290. <https://doi.org/10.3201/eid2002.130690>

- Pereira, M. C. (2011). *Garrapatas : morfología y ciclo biológico*. 7.

- Polanco, D., & Rios, L. (2016). Aspectos biológicos y ecológicos de las garrapatas duras. *Corpoica Ciencia y Tecnología Agropecuaria*, 17(1), 81–95.

- Portillo, A., Palomar, A. M., Santibáñez, P., & Oteo, J. A. (2021).

- Epidemiological aspects of crimean-congo hemorrhagic fever in western europe: What about the future? *Microorganisms*, 9(3), 1–19. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030649>

- Pshenichnaya, N. Y., Leblebicioglu, H., Bozkurt, I., Sannikova, I. V., Abuova, G. N., Zhuravlev, A. S., Barut, S., Shermetova, M. B., & Fletcher, T. E. (2017). Crimean-Congo hemorrhagic fever in pregnancy: A systematic review and case series from Russia, Kazakhstan and Turkey. *International Journal of Infectious Diseases*, 58, 58–64. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.02.019>

- Sharifinia, N., Rafinejad, J., Ali Hanafi-Bojd, A., Chinikar, S., Piazak, N., Baniardalani, M., Biglarian, A., & Sharifinia, F. (2015). Hard ticks (ixodidae) and crimean-congo hemorrhagic fever virus in South West Of Iran. *Acta Medica Iranica*, 53(3), 177–181.

- Shrivastava, N., Shrivastava, A., Ninawe, S. M., Sharma, S., Kumar, J. S., Alam, S. I., Kanani, A., Sharma, S. K., & Dash, P. K. (2019). Development of multispecies recombinant nucleoprotein-based indirect elisa for high-throughput screening of crimean-congo hemorrhagic fever virus-specific antibodies. *Frontiers in Microbiology*, *10*(AUG), 1–14.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01822>
- Sierra, M. J., García San Miguel, L., García, M., Vila, B., Suárez, B., Monge, S., Fernández, S., Palmera, R., Pérez, J., Simón, F., Romero, L. J., García Villaceros, E., Estrada-Peña, A., Sánchez-Seco, M. P., Negro, A. I., de Ory, F., Molina, R., Jiménez, M., Fernández, B., ... Valcárcel, F. (2019). Informe de situación y evaluación del riesgo de transmisión del virus de Fiebre Hemorrágica de Crimea-Congo (FHCC) en España. *Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; Secretaria General de Sanidad y Consumo; Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación*, 40.
- Tipih, T., & Burt, F. J. (2020). Crimean-congo hemorrhagic fever virus: Advances in vaccine development. *BioResearch Open Access*, *9*(1), 137–150.
<https://doi.org/10.1089/biores.2019.0057>
- Valcárcel, F., González, J., González, M. G., Sánchez, M., Tercero, J. M., Elhachimi, L., Carbonell, J. D., & Sonia Olmeda, A. (2020). Comparative ecology of hyalomma lusitanicum and hyalomma marginatum Koch, 1844 (Acarina: Ixodidae). *Insects*, *11*(5), 1–17.
<https://doi.org/10.3390/insects11050303>
- Márquez, F., (27 de junio de 2021). *España registra un nuevo caso de fiebre hemorrágica de Crimea-Congo*. El MIRA.
<https://www.elmira.es/articulo/noticias-interesantes/espana-registra-primer-caso-fiebre-hemorragica-crimea/20210627130621282515.html>