



SECRETARIA GENERAL
DE SANIDAD Y CONSUMO

DIRECCIÓN GENERAL DE
SALUD PÚBLICA, CALIDAD
E INNOVACIÓN

**INFORME DE SITUACIÓN Y EVALUACIÓN
DEL RIESGO DE TRANSMISIÓN DEL VIRUS
DE FIEBRE HEMORRÁGICA DE CRIMEA-CONGO (FHCC)
EN ESPAÑA**

Abril 2017

INFORME DE SITUACIÓN. RIESGO DE FHCC EN ESPAÑA.

Fecha del informe: 11 de abril de 2017

Versión anterior: 14 de septiembre de 2016

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA:

La fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (FHCC) es una de las enfermedades transmitidas por garrapatas con mayor extensión a nivel mundial. Actualmente se considera una enfermedad emergente en países de Europa oriental. En España, desde 2010 se ha detectado circulación del virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo en garrapatas capturadas en la provincia de Cáceres. En septiembre de 2016 se diagnosticó el primer caso humano, asociado al contacto con una garrapata en la provincia de Ávila*. En el estudio posterior, planteado tras la detección de este caso, se ha confirmado la presencia de virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo en garrapatas capturadas sobre animales silvestres en municipios de siete comarcas estudiadas de las Comunidades Autónomas de Extremadura, Castilla-La Mancha, Castilla y León y Madrid.

Esta evaluación de riesgo es una actualización de la realizada en septiembre de 2016 y tiene por objeto aportar la información reciente disponible sobre la situación del virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo en nuestro país, para ser utilizada en la toma de decisiones de salud pública dirigidas a la vigilancia, prevención y control de la enfermedad.

*Probable exposición en el municipio de Villarejo en Ávila.

INFORME DE SITUACIÓN. RIESGO DE FHCC EN ESPAÑA.

Este informe ha sido elaborado por:

M^a José Sierra, Berta Suárez, Lucía García San Miguel, Rocío Palmera, Laura Reques y Fernando Simón.

Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES).
Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación.
Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Luis J. Romero.

Subdirección General de Sanidad e Higiene Animal y Trazabilidad.
Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria.
Ministerio de Agricultura y Pesca, Alimentación y Medio Ambiente.

Agustín Estrada-Peña.

Departamento de Parasitología. Facultad de Medicina Veterinaria.
Universidad de Zaragoza

María Paz Sánchez-Seco y Ana Isabel Negro.

Laboratorio de arbovirus y enfermedades víricas importadas.
Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.
Ministerio de Economía, Industria y Competitividad

Ricardo Molina.

Unidad de Entomología Médica. Servicio de Parasitología
Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.
Ministerio de Economía, Industria y Competitividad

Carmen Varela Martínez y Rosa Cano.

Centro Nacional de Epidemiología.
Instituto de Salud Carlos III.
Ministerio de Economía, Industria y Competitividad

Jose Antonio Oteo y Arantza Portillo.

Departamento de Enfermedades Infecciosas. Laboratorio de Patógenos Especiales. Hospital San Pedro-Centro de Investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR).

Montserrat Agüero.

Laboratorio Central de Veterinaria de Algete. Subdirección General de Sanidad e Higiene Animal y Trazabilidad. Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria.
Ministerio de Agricultura y Pesca, Alimentación y Medio Ambiente.

Sonia Olmeda

Departamento de Sanidad Animal, Facultad de Veterinaria.
Universidad Complutense de Madrid

Félix Valcárcel

Departamento de Reproducción Animal
Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA)

ÍNDICE

1. JUSTIFICACIÓN.....	6
2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA FIEBRE HEMORRÁGICA CRIMEA CONGO.....	7
2.1 EL VIRUS.....	7
2.2 CICLO BIOLÓGICO	7
2.3 EL VECTOR.....	9
2.4 LA ENFERMEDAD EN HUMANOS.....	11
2.5 DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LA ENFERMEDAD	13
3. SITUACIÓN EN ESPAÑA	16
3.1 PRESENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LOS VECTORES	16
3.2 PRESENCIA Y CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS.....	17
4. EVALUACIÓN DEL RIESGO PARA ESPAÑA	20
5. CONCLUSIONES	22
6. RECOMENDACIONES.....	24
7. BIBLIOGRAFÍA.....	25

RESUMEN EJECUTIVO

La fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (FHCC) es una de las enfermedades transmitidas por garrapatas con mayor extensión a nivel mundial, afectando a población de diversas partes de África, Asia, Europa del Este y Oriente Medio. El agente productor de la enfermedad es el virus de la fiebre hemorrágica Crimea-Congo (VFHCC), transmitido por la picadura de garrapatas duras (*Ixodidae*), principalmente del género *Hyalomma*. Los estudios seroepidemiológicos realizados en diferentes regiones endémicas de Europa, África y Asia muestran que los grandes herbívoros (principales hospedadores de las formas adultas de *Hyalomma* spp.) presentan la mayor prevalencia de anticuerpos frente al virus. Los seres humanos se pueden infectar bien por la picadura de la garrapata o bien por el contacto directo con secreciones o fluidos de un hospedador animal infectado durante la fase aguda. Puede haber también transmisión entre personas en casos de contacto directo con sangre, secreciones o fluidos corporales de personas infectadas.

En los últimos años se han producido en Europa brotes de esta enfermedad en Turquía y en países de los Balcanes. Es importante comprender cuáles son las áreas geográficas susceptibles de transmisión y cómo influyen factores como el cambio climático, el uso del suelo o la disponibilidad de recursos para la prevención y control.

En septiembre de 2016 se produjo en España por primera vez la detección de un caso humano infectado tras exposición a garrapatas. Un segundo caso en un sanitario tuvo lugar como consecuencia del contacto estrecho con el primer caso durante su ingreso. Desde el año 2010 se había producido el hallazgo repetido del VFHCC en garrapatas capturadas en una comarca de Extremadura y en el estudio que se ha realizado tras la detección de estos casos humanos se han identificado garrapatas positivas a VFHCC en siete de las once comarcas estudiadas (pertenecientes a Extremadura, Castilla-La Mancha, Castilla y León y Madrid). Todas las garrapatas positivas han sido capturadas sobre animales silvestres, fundamentalmente ciervos. No se ha detectado ninguna positiva entre las capturadas en animales domésticos.

Con la información disponible en este momento, se concluye que el riesgo de aparición de casos de enfermedad de la FHCC en España continúa siendo bajo, aunque dada la detección de garrapatas infectadas no puede descartarse la aparición de nuevos casos humanos de forma esporádica. Los hallazgos encontrados indican que la extensión de la circulación del VFHCC en España es mayor de la esperada y ponen en evidencia la necesidad de realizar nuevos estudios que nos permitan identificar la existencia de otras zonas de circulación del virus en el resto del país. Es importante informar sobre las medidas para evitar la picadura de garrapatas a la población de las áreas donde se detecte la presencia del virus, especialmente a los grupos de mayor riesgo por su exposición laboral o sus actividades de ocio. También se debe informar a los profesionales sanitarios sobre esta enfermedad de forma que se realice un diagnóstico oportuno ante casos con sintomatología compatible. Se recomienda que la vigilancia y control de la circulación del VFHCC en España se aborden de forma integral y multidisciplinar, reforzando la coordinación en el nivel local, autonómico y nacional entre los sectores de salud humana, animal y ambiental.

1. JUSTIFICACIÓN

España es un país con riesgo de circulación de virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo debido principalmente a su ubicación geográfica de proximidad a África que es lugar de tránsito obligado de aves migratorias que pasan largos periodos en zonas endémicas, a la amplia presencia del vector implicado en la transmisión y a las condiciones climáticas, similares a las zonas donde se ha evidenciado la circulación de este virus.

Durante el año 2011, el hallazgo del virus de la FHCC en garrapatas capturadas en noviembre de 2010 de ciervos procedentes de Cáceres, Extremadura, en las lindes del río Tajo en la frontera portuguesa, puso de manifiesto la posibilidad de una circulación del virus en el país. Investigaciones posteriores en Extremadura, Toledo, Huesca y Segovia durante los años 2011 a 2014 evidenciaron la presencia de VFHCC exclusivamente en garrapatas *Hyalomma lusitanicum* procedentes de esa misma zona de la provincia de Cáceres.

En septiembre de 2016 el Centro Nacional de Microbiología confirmó la infección por virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo en dos casos humanos detectados en la Comunidad de Madrid. El primer caso era un hombre de 62 años sin antecedente de viajes fuera de España y que presentaba como antecedente epidemiológico de interés la detección de una garrapata en un miembro inferior tras realizar un paseo por el campo en el municipio de Villarejo (Ávila), aunque no se llegó a objetivar herida por picadura. El segundo caso se produjo en una trabajadora sanitaria de 50 años que atendió al primer caso durante su estancia en la UCI.

Tras la detección de estos casos humanos, a finales de septiembre de este mismo año se puso en marcha un estudio basado en un muestreo de garrapatas para valorar la circulación del VFHCC en las zonas identificadas inicialmente como de riesgo. El estudio se ha realizado en once comarcas ganaderas de cuatro comunidades autónomas y los resultados han identificado garrapatas infectadas, capturadas de animales silvestres, en municipios de siete de ellas.

Dados estos últimos hallazgos, se ha considerado pertinente hacer una actualización de la evaluación del riesgo de FHCC para España cuya última versión fue realizada en septiembre de 2016. El objetivo es que esta información pueda ser utilizada como herramienta para la toma de decisiones de salud pública dirigidas a la vigilancia, prevención y el control de la enfermedad en nuestro país.

2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA FIEBRE HEMORRÁGICA CRIMEA CONGO

La enfermedad fue descrita por primera vez en Crimea en 1944 entre soldados y trabajadores agrícolas. En 1969 se verificó que un virus aislado en un niño en el Congo en 1956 era idéntico al virus aislado en Crimea (1).

2.1 EL VIRUS

El virus de la FHCC pertenece al género *Nairovirus*, de la familia *Bunyaviridae*. Es un virus con RNA de cadena simple cuyo genoma se encuentra fragmentado en 3 segmentos que reciben el nombre de segmento grande (L), mediano (M) y pequeño (S). Al tratarse de un virus con genoma segmentado pueden generarse nuevas variantes genéticas al combinarse los segmentos de dos cepas diferentes que hayan coinfectado a un mismo individuo (infecciones dobles). Este fenómeno puede tener consecuencias patogénicas y epidemiológicas y contribuye a la gran variabilidad genética presentada por este virus (2).

En los años 70 se pensaba que los virus aislados en diferentes zonas geográficas presentaban características antigénicas similares. Sin embargo, los estudios de secuenciación han revelado una gran diversidad genética, lo cual iría en contra de un origen reciente del virus. La diversidad encontrada en los estudios genéticos muestra variaciones de un 20%, 31% y 23% en los nucleótidos de los segmentos S, M y L respectivamente (2).

Atendiendo al segmento S del genoma hay 7 grupos genéticos principales del virus: tres en África, dos en Europa y dos en Asia (1). Esta forma de agrupación demuestra que las diferentes cepas del virus de la FHCC se mueven a través de largas distancias geográficas, ya que cepas de un mismo linaje pueden aparecer en Sudáfrica y en África Occidental o bien, en China e Iraq. También a la inversa, se detectan linajes genéticos diferentes en la misma área geográfica. Este movimiento de los diversos tipos de grupos genéticos por varios territorios geográficos puede estar en relación con el comercio entre países de ganado infectado o portador de garrapatas infectadas; es importante además el papel de las aves migratorias portadoras de garrapatas infectadas (3,4).

2.2 CICLO BIOLÓGICO

Al igual que ocurre con otros agentes que se transmiten por la picadura de una garrapata, el virus circula en la naturaleza en un ciclo garrapata-vertebrado-garrapata. Se han detectado anticuerpos frente al virus en el suero de diversos animales domésticos y salvajes como vacas, burros, caballos, cabras, ovejas, cerdos, cérvidos o murciélagos en diversas regiones de Europa, Asia y África. En éstos, al contrario que en humanos, la infección no causa enfermedad clínica aparente, habiéndose detectado en diversos estudios tasas de seroprevalencia del 13-42% (5-7).

La viremia en las aves es muy rara, aunque en condiciones experimentales se ha demostrado la seroconversión en aves y la transmisión del VFHCC a garrapatas (8,9). Como excepción, las avestruces pueden tener viremias de hasta 4 días, estando asintomáticas, y han llegado a producir brotes en trabajadores de mataderos (10,11).

Las garrapatas actúan como vector y reservorio del virus y la distribución geográfica de la enfermedad tiene un patrón similar a la distribución global de las garrapatas del género *Hyalomma*. La circulación del virus parece mantenerse sobre todo, por las formas inmaduras de la garrapata *Hyalomma*, que se alimentan a partir de la sangre de pequeños vertebrados (liebres, erizos, ratones), los cuales actúan como hospedadores amplificadores. Una vez infectadas, las garrapatas permanecen infectadas toda su vida y así, las formas adultas pueden transmitir la infección a grandes vertebrados (cabras, ovejas, caballos, cerdos, camellos o burros) (1).

En un estudio en el que se valoran los factores que favorecen la circulación y posible expansión del VFHCC en la parte oeste de la región Paleártica, se concluye que el aumento de temperatura no tiene apenas impacto en las vías de transmisión del VFHCC en la población de garrapatas. La circulación del virus está favorecida por la presencia de hospedadores adecuados para las garrapatas adultas como los grandes ungulados domésticos y salvajes ya que, en el modelo planteado en este trabajo, la variación en la tasa de transmisión transovárica del VFHCC en la garrapata fue el principal factor asociado a variaciones en la circulación del virus en la población de garrapatas (12).

Diversos estudios han revelado que la diversidad genética de los virus aislados en las diferentes localizaciones geográficas es mayor a la de otros virus transmitidos por artrópodos, lo que pone de manifiesto una amplia dispersión del virus (13). La entrada de virus en un territorio nuevo se produciría por la introducción de aves migratorias infectadas, portadoras de garrapatas infectadas, o por el movimiento de ganado infectado o portador de garrapatas infectadas entre distintas zonas. El hecho de encontrar virus similares en diferentes localizaciones y virus diferentes en localizaciones próximas apoya la teoría del transporte de garrapatas infectadas a través de aves migratorias (4,13,14).

La emergencia de esta enfermedad en el sur y este de Europa se atribuye a cambios climáticos y ecológicos además de a factores antropogénicos como es el cambio en el uso de la tierra, las prácticas agrícolas, la caza y el desplazamiento del ganado que parece tener un impacto en la población de garrapatas y sus huéspedes (15). Estos cambios se han asociado a un aumento en la población de liebres, que junto con el aumento de maleza en el campo debido a la reducción de la actividad agrícola, se han relacionado con el incremento en la población de garrapatas *Hyalomma* y de los reservorios del virus (16,17). Debido a la amplia distribución del vector, a la gran cantidad de animales que pueden actuar como hospedadores y la climatología favorable en los países de la zona mediterránea es posible que la enfermedad continúe expandiéndose en los próximos años.

El establecimiento del virus en un territorio requiere la presencia del animal que actúa como hospedador (amplificador y definitivo) y del vector responsable de la transmisión del virus. Este vector, que en el caso de la FHCC son las garrapatas,

deben ser portadoras del virus, alimentarse sobre los hospedadores (mamíferos amplificadores), que tenga lugar la transmisión del virus al hospedador, y que la infección del mismo produzca niveles de viremia capaces de iniciar un nuevo ciclo de transmisión.

2.3 EL VECTOR

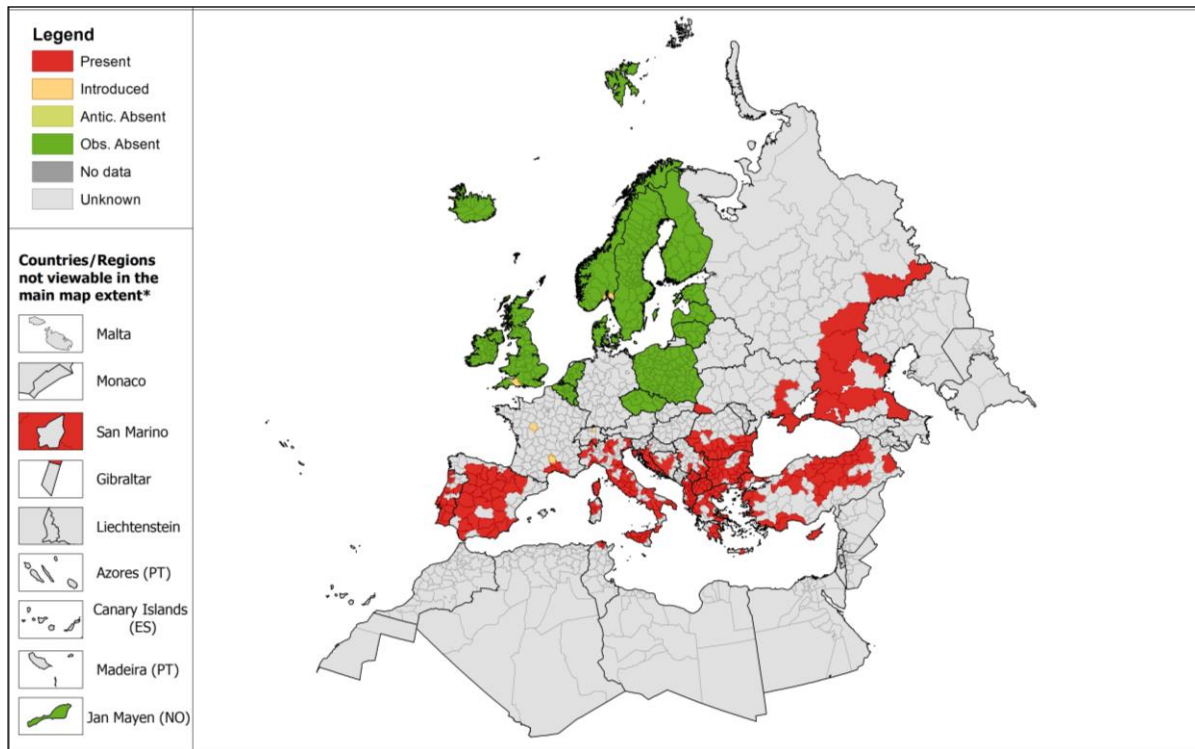
Los estudios epidemiológicos basados en los casos de infección por virus de la FHCC en humanos y los estudios serológicos indican que **las garrapatas del género *Hyalomma* son los vectores más eficientes de esta enfermedad** (18). Actúan además de como vector, como reservorio del virus y la aparición de casos de FHCC en Europa, Asia y África coincide, en general, con la distribución de la garrapata *Hyalomma*, principalmente *H. marginatum* (Figura 1) (19). No obstante, el virus ha sido aislado en al menos 30 especies de garrapatas diferentes, incluyendo 28 Ixódidos y 2 Argásidos, aunque estos últimos no actúan como agentes vectores de la enfermedad por su imposibilidad para la replicación del virus en su interior. Dentro del grupo de las garrapatas duras (ixódidos), hay varias especies como *Hyalomma marginatum*, *Rhipicephalus rossicus* y *Dermacentor marginatus* que tienen ciertas características que las hacen ser vectores principales de la enfermedad.

La circulación del virus está condicionada a la presencia de garrapatas y su ciclo biológico. Los ixódidos se alimentan sólo una vez en cada etapa de su desarrollo (larva-ninfa-adulta). El papel vectorial de estas garrapatas en el mantenimiento del VFHCC es muy variado; así, i) pueden infectarse al ingerir el agente de un animal virémico o nacer congénitamente infectadas; ii) los estadios inmaduros son capaces de transmitir el virus al alimentarse en estadios posteriores, transmisión transestádica; iii) una hembra grávida infectada puede transferir el virus a su descendencia, transmisión transovárica (20,21); iv) las garrapatas macho son capaces de transmitir la infección vía sexual a la garrapata hembra (22). Se ignora la importancia que la transmisión por co-alimentación puede tener en el mantenimiento de los focos activos del virus. En esta forma de transmisión, las garrapatas sin infectar quedarían infectadas por su alimentación en las proximidades de garrapatas infectadas, sobre la misma zona del mismo hospedador, sin necesidad de que exista viremia.

Aunque los principales vectores/reservorio de FHCC, las garrapatas del género *Hyalomma*, tienen su origen en climas mediterráneos, se han introducido en otras áreas. Actualmente *H. marginatum* está presente en Albania, Bosnia y Herzegovina, Bulgaria, Croacia, Chipre, Francia, Grecia, Italia, Kosovo, Macedonia, Moldavia, Montenegro, Portugal, Rumania, Rusia, Serbia, España, Turquía y Ucrania. (Figura 1) (23). También se ha detectado *H. marginatum* de forma esporádica en animales, aves migratorias y humanos en Alemania (24), Hungría (25), Rusia (26) y Reino Unido (33), sin existir en estos lugares poblaciones establecidas del vector. La forma de acceso a nuevos territorios se realiza mediante el transporte pasivo de las formas inmaduras a través de las aves migratorias en sus recorridos a largas distancias o el movimiento de ganado con formas adultas, como ocurriera con *H. marginatum* desde los Balcanes a Centroeuropa. Además, *H. marginatum* es un parásito común de caballos en el sur de Europa por lo que se consideran que éstos podrían tener un papel importante a la hora de evaluar el riesgo de introducción de garrapatas en otras zonas de Europa (16,29).

Las garrapatas dependen para su supervivencia del ser vivo al que parasitan así como de las condiciones medioambientales (30). El cambio en las condiciones climáticas parece tener un papel importante en el aumento de la población de garrapatas. Los cambios en la temperatura, las precipitaciones o la humedad afectan a la biología y ecología de estos vectores, así como a la de los hospedadores intermediarios o la de los reservorios naturales (31).

Figura 1. Distribución de *H. marginatum* en Europa, octubre 2016.



Fuente: ECDC

La **temperatura** es parcialmente determinante de la supervivencia de la garrapata, que pueden sobrevivir a temperaturas de hasta -7°C , recuperando la actividad vital a los $4\text{-}5^{\circ}\text{C}$. En el hemisferio Norte, *H. marginatum* se activa con el aumento de la temperatura en la primavera, sobre todo entre los meses de abril y mayo y, las formas inmaduras, están activas en verano, entre mayo y septiembre. En países como Irán, la mayor actividad vectorial, medida como incidencia de la enfermedad se produce en los meses de agosto y septiembre; en Pakistán, sin embargo, sigue una distribución bianual, entre marzo y mayo y posteriormente, de agosto a octubre (19,32–34). Los cambios climáticos con aumento de las temperaturas pueden desplazar este periodo entre mayo y septiembre hacia meses históricamente más fríos (16,17).

La fragmentación del hábitat vegetal y el abandono de las tierras de cultivo, han sido reconocidas como un factor de gran importancia en las condiciones que favorecen la presencia de las garrapatas y sus hospedadores, lo que se podría asociar a un aumento de las tasas de contacto entre humanos y garrapatas infectadas con el VFHCC (17,35,36).

La **cantidad de vapor agua en la atmósfera** es la variable de mayor importancia en la supervivencia de la garrapata. En este caso, la disminución de vapor de agua (aumento del déficit de saturación) reduciría considerablemente la viabilidad de las fases en desarrollo. Un ligero cambio climático podría cambiar el período estacional de transmisión o desplazar la distribución hacia zonas más septentrionales (37).

2.4 LA ENFERMEDAD EN HUMANOS

Los estudios serológicos realizados en países endémicos indican que la infección en el ser humano puede cursar de forma asintomática, si bien es difícil establecer en qué porcentaje. Un estudio en Turquía con más de 3.000 muestras estudiadas indicó que un 90% pudo haber tenido una infección subclínica (38).

En los estudios de seroprevalencia en poblaciones de alto riesgo en Turquía se han encontrado porcentajes de infección de entre el 10 y el 14 % de la población estudiada (39). En otro estudio realizado en Bulgaria durante 2011 encontraron porcentajes de seroprevalencia que oscilaban entre el 1% y el 7,6% entre los diferentes distritos analizados (40). En Grecia durante los años 2009-2010, obtuvieron una seroprevalencia del 4,2%, con importantes diferencias entre las distintas prefecturas, con un rango entre 0 y 27,5% (41).

En los infectados que presentan **manifestaciones clínicas**, podemos dividir la evolución de la enfermedad en cuatro fases (42):

- **Período de incubación**, con una duración de entre 3 y 7 días, dependiendo de la carga viral y la vía de transmisión del virus. Después de la picadura de garrapata, la fase de incubación es generalmente de uno a tres días, con un máximo de nueve días. El periodo de incubación tras el contacto con sangre o tejidos infectados es algo más largo, normalmente de cinco o seis días, con un máximo documentado de 13 días (43).
- **Período prehemorrágico**, en el que los síntomas habituales son fiebre, cefalea, mialgias y mareos y tiene una duración de 4-5 días. En este período se puede presentar diarrea, náuseas o vómitos, hiperemia de cara, cuello o tórax, congestión ocular o conjuntivitis.
- **Período hemorrágico**, en el que aparecerán las manifestaciones hemorrágicas que van desde petequias a grandes hematomas en piel y mucosas. Los principales lugares de sangrado son la nariz, el aparato digestivo (hematemesis, melenas o intraabdominal), útero (menometrorragias), tracto urinario (hematuria) o respiratorio (hemoptisis). En esta fase, la hepatoesplenomegalia es frecuente.
- **Período de convalecencia** que comienza pasados 10-20 días del inicio de la enfermedad. Durante este periodo se ha descrito la presencia de pulso débil, polineuritis, disnea, xerostomía, disminución de la agudeza visual, pérdida de audición y de memoria.

La enfermedad tiene una tasa de letalidad entre el 10% y el 40%. Sin embargo, en los últimos brotes producidos en países europeos (Bulgaria, Turquía y Rusia) la

letalidad ha sido de entre el 3% y el 15% (13). En los casos de mala evolución, la muerte sobreviene generalmente durante la segunda semana de enfermedad. Entre los pacientes que se recuperan, la mejoría suele comenzar al noveno o décimo día tras la aparición de la enfermedad (43).

Modo de transmisión

La **transmisión** del virus se produce por la picadura de una garrapata infectada, generalmente, y de forma más eficiente, la del género *Hyalomma* (18). También puede ocasionalmente transmitirse la infección por exposición directa de piel o mucosas no intactas al ganado infectado durante el sacrificio o desollado de animales virémicos (18,21). La mayoría de los casos se dan en personas relacionadas con la industria ganadera, en trabajadores agrícolas, trabajadores de mataderos, cazadores, veterinarios y personas que trabajan en estrecho contacto con la naturaleza en áreas endémicas (44). También está descrito el contagio a partir de los aerosoles generados por los excrementos de los roedores en el campo (32).

Puede haber transmisión entre seres humanos por contacto estrecho con sangre, secreciones, otros fluidos corporales u órganos de personas infectadas. El riesgo de transmisión es mayor en los últimos estadios de la enfermedad, ya que se asocian a mayores cargas virales junto con diarrea, vómitos y hemorragias. Se han descrito brotes por transmisión nosocomial en los que los trabajadores sanitarios, sin las condiciones de protección adecuadas, se contagiaron a partir del contacto directo con la sangre y/o por aerosolización de fluidos contaminados de pacientes infectados en estadios avanzados de la enfermedad (32,45–56).

El riesgo de transmisión a los contactos cercanos y familiares es bajo. En un estudio en el que se incluyeron 57 contactos cercanos de 12 casos confirmados sólo uno de los contactos fue positivo y en otro en el que se estudiaron 116 contactos cercanos de 90 casos confirmados ninguno manifestó síntomas ni resultó positivo para VFHCC (57,58). El papel de la transmisión sexual es incierto, aunque recientemente se han descrito casos puntuales de transmisión sexual de la enfermedad (22,59). Asimismo, están descritos algunos casos de transmisión vertical. El pronóstico en estos casos es incierto, ya que se han observado tanto casos fatales como recién nacidos normales (60–62).

No existe una evidencia clara de la transmisión de la enfermedad por transfusiones o trasplantes, ni evidencia de viremia durante el periodo de incubación o el periodo anterior a la presencia de síntomas (63). Tampoco se ha descrito la infección entre donantes o receptores de donaciones. Por lo tanto, los datos disponibles son insuficientes para realizar recomendaciones sobre seguridad en las donaciones. No obstante, las técnicas de inactivación actuales se han demostrado eficaces para la eliminación de estos virus (64).

Diagnóstico

La trombocitopenia y leucopenia, el aumento de las transaminasas, LDH y CK, la alteración en la coagulación, la disminución del fibrinógeno y el aumento de los productos de degradación de la fibrina son signos frecuentes en los casos de FHCC (65).

El diagnóstico se realiza mediante aislamiento del virus, PCR (método específico, sensible y rápido) o serología (los anticuerpos IgM e IgG se detectan mediante ELISA y ensayos de inmunofluorescencia desde unos 7 días tras el inicio de la enfermedad) (66).

El virus es considerado un agente de riesgo biológico de nivel 4 que ha de ser manipulado en las condiciones de bioseguridad adecuadas (67).

Tratamiento

El tratamiento de soporte es básico en el manejo de estos pacientes. Esto incluye transfusión de plaquetas, plasma fresco congelado y hematíes (68). La ribavirina se ha propuesto como tratamiento de la FHCC aunque no hay ensayos clínicos que demuestren su eficacia, que sólo se ha valorado en estudios observacionales. En los últimos años se ha propuesto como tratamiento el favipiravir, aunque su eficacia también se encuentra todavía en estudio (43,69).

En 1974 se comercializó una vacuna en Bulgaria, que es administrada a militares, trabajadores sanitarios, agricultores y población que vive en zonas endémicas. En el resto de los Estados Miembros de la Unión Europea su uso no está aprobado (33).

2.5 DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LA ENFERMEDAD

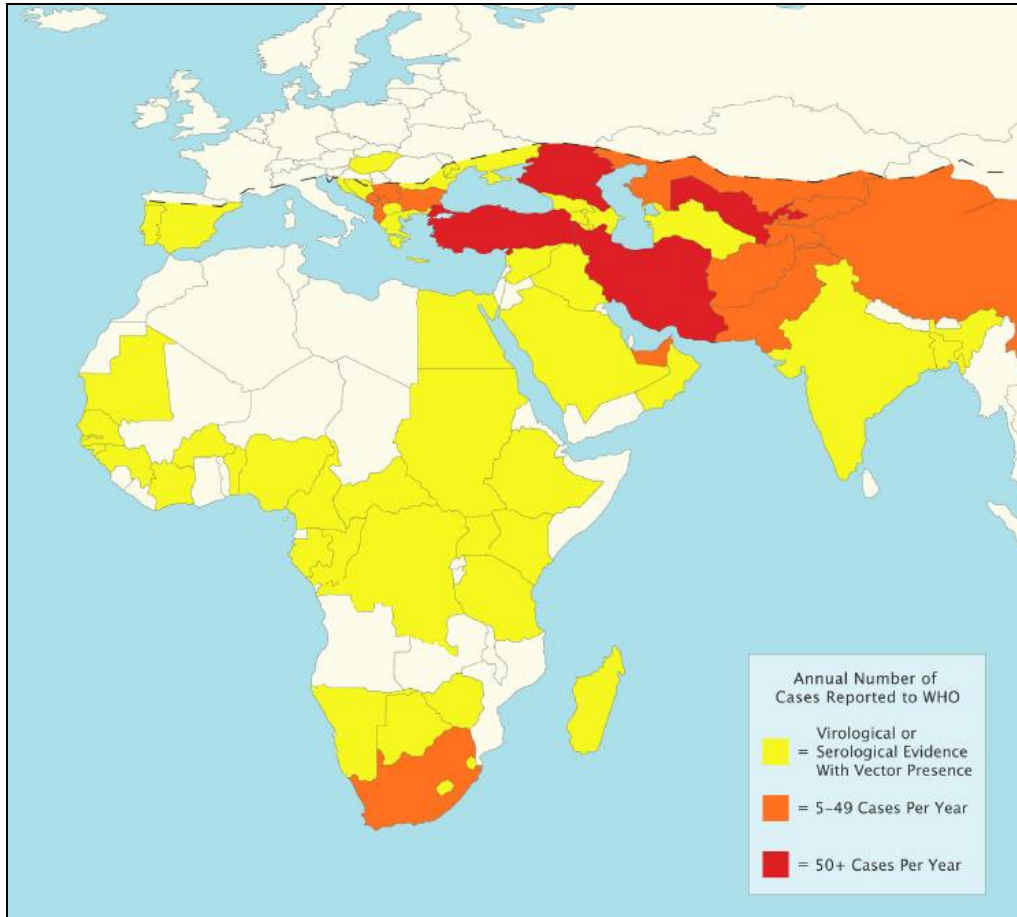
La fiebre hemorrágica de Crimea-Congo es una de las arbovirosis más ampliamente distribuidas en el mundo, con una extensión que va desde el Sur de Rusia y la Región del Mar Negro hasta el Sur de África. (36) El último mapa de distribución de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo fue publicado por la OMS en 2008 y actualizado por Bente en 2013 (Figura 2).

La **distribución geográfica** de la FHCC coincide con la de las garrapatas del género *Hyalomma*. En Europa se han detectado casos de infección humana en Albania, Bulgaria, Grecia, Kosovo, Serbia, Turquía, Armenia, Georgia, Ucrania y la Federación Rusa así como en Kazajistán, Tajikistán, Turkmenistán y Uzbekistán (33,70).

La FHCC es una enfermedad endémica en la Región de los Balcanes. Entre el periodo 1953-2008 fueron diagnosticados en Bulgaria más de 1.500 casos (71) y en los últimos años se han notificado 6 casos en 2010, 4 en 2011, 5 en 2012 y 8 en 2013 (72); en 2014 Bulgaria notificó a la Red Europea de Vigilancia 8 casos, 4 confirmados y 4 probables. Las infecciones en humanos se han producido sobre todo en la región del este del país, en los meses de primavera y verano, en personas implicadas en

actividades agrícolas y que están expuestas a la picadura de la garrapata (73). Por otra parte, el Reino Unido en 2012 y 2014 notificó dos casos importados. El primero de ellos se trataba de un sujeto procedente de Kabul (Afganistán), que llegó a Londres vía Dubái (74). El segundo fue un caso que probablemente se había infectado en Bulgaria (75). Además, en Alemania en 2009, se produjeron dos casos de infección nosocomial a partir de un soldado estadounidense que trabajaba en Afganistán (53).

Figura 2. Distribución geográfica de la fiebre de Crimea-Congo, 2013.



Fuente: Bente et al (1).

Turquía es el país más afectado de la región europea con más de 1000 casos confirmados al año. En Turquía no se habían detectado casos hasta el año 2002, en que se identificó el primer caso en la región del Mar Negro (76). Sin embargo, la reocupación de tierras previamente dedicadas a la agricultura que habían sido abandonadas, motivó el aumento de la exposición a la picadura de la garrapata y, por tanto, la reemergencia de la enfermedad (36). Entre 2002 y 2015 se han notificado en Turquía más de 9.500 casos de enfermedad, con una tasa de letalidad de alrededor del 5% (47,77). En la región del Mármara, se han detectado anticuerpos frente al VFHCC en un 66% de las cabras domésticas (78). En una región hiperendémica del país (Sivas y Tokat) se estudiaron las tasas de infestación por garrapatas en humanos, ganado bovino y ovino que resultaron ser 47, 66 y 30% respectivamente. En estas garrapatas se detectó el VFHCC en 0,91, 2,10 y 3,11% respectivamente (79). En esta población se encontró una tasa de seropositividad del 12, 8% (80).

En Grecia se identificó el virus por primera vez en 1975, tras el aislamiento de la cepa AP92 en un veterinario que se infectó de forma asintomática en el laboratorio. Esta cepa había sido aislada en las garrapatas *Rhipicephalus bursa* encontradas en cabras de la región de Vergina en el año 1975. A pesar de que se detectaron anticuerpos frente al virus en la población local no se detectaron casos en humanos en los siguientes 30 años. El único caso sintomático humano diagnosticado en Grecia se confirmó en junio de 2008 en una persona que vivía en la frontera con Bulgaria (81,82).

En el territorio de Kosovo, el primer caso humano data de 1954 y desde entonces todos los años se notifican casos (83). Desde 1995 hasta 2008 se notificaron 487 casos de los que 140 han sido confirmados. Los datos de seroprevalencia disponibles muestran cifras de hasta un 24% en la población que vive en zonas endémicas (Centro y Sudoeste) (33).

En Albania, el primer caso humano se describió en 1986. Desde el año 2001 al 2006 se notifican una media de 10 casos al año. Las zonas más afectadas son Kukës y Has, en la zona Noreste del país (84).

Tras la identificación del virus en la región de Crimea en 1944 transcurrieron casi 27 años sin notificación de nuevos casos humanos, sin embargo, a partir de 1999 la FHCC ha re-emergido en las regiones del Sur y Oeste de la Federación Rusa. Se han notificado brotes en las provincias de Astrakhan, Rostov y Volgograd, en los territorios de Krasnodar y Stavropol y en las Repúblicas de Kalmykia, Daguestán e Ingushetia. La incidencia de la enfermedad ha ido en aumento y entre los años 2000 y 2009 se han diagnosticado más de 1.300 casos en la Federación Rusa con una tasa de letalidad de hasta el 3,2% en el periodo de 2000-2007 (1,33).

Los primeros casos notificados en África datan de los años 50 en República Democrática del Congo, 2 casos, y Uganda 12 casos de los que falleció uno. A partir de los años 80, se han notificado casos en Sudáfrica, República Democrática del Congo, Mauritania, Burkina Faso, Kenia, Sudán, Tanzania y Senegal. En general, el número de casos notificados es limitado con excepción de Mauritania, donde se notificaron, en 2004, 38 casos con una tasa de letalidad del 31% (1).

En China, en 1965 se identificó un brote de FHCC de forma retrospectiva en estudios realizados en humanos, ovejas y garrapatas (85). El virus ha sido aislado en garrapatas *Hyalomma* en Pakistán en los años 60 y desde entonces ha habido brotes y casos esporádicos sobre todo en personas que trabajan en contacto con ganado (86). A comienzos de 2011 se detectó el primer caso de FHCC en la India en un brote nosocomial relacionado con Pakistán (87).

En la región de Oriente Medio, Irán es uno de los países en los que la enfermedad supone un mayor riesgo para la salud pública. Desde el año 2000 se demostró un elevado porcentaje de infecciones a lo largo de todo el país y 23 de las 30 provincias de Irán son endémicas. Entre los años 2000 y 2008 se estudiaron 1.297 casos probables de FHCC en humanos procedentes de diferentes provincias del país y de ellas 534 resultaron positivas para la enfermedad (88). Además, en las últimas décadas han sido documentados brotes de FHCC en otros países de Oriente Próximo

como son Afganistán, Iraq, Kuwait, Omán, Pakistán, Arabia Saudí, Emiratos Árabes Unidos (15,19,65,88).

3. SITUACIÓN EN ESPAÑA

3.1 PRESENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LOS VECTORES

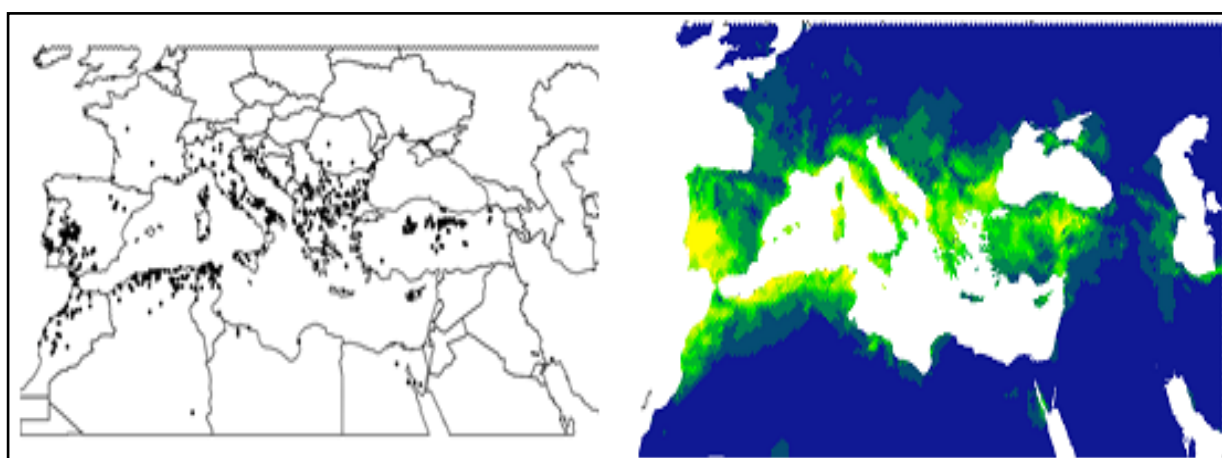
Las garrapatas del género *Hyalomma* son extremadamente abundantes en el Centro y Sur-oeste Peninsular, siendo dos las especies principales: *H. marginatum* e *H. lusitanicum* (89).

En España, las formas inmaduras de *H. marginatum* se han encontrado en pequeños mamíferos y varias especies de aves y las formas adultas en vacas, burros, zorros, jabalíes, ciervos y liebres. Se estima que esta especie estaría distribuida por toda la cuenca mediterránea si se mantuviera la tendencia climática actual. En España se ha identificado en Andalucía, Castilla-León, Madrid, Extremadura, Aragón, Castilla La Mancha y Ceuta siendo menos abundante en el norte de la península (90,91).

En nuestro medio, la garrapata *H. marginatum* es más prevalente en los meses de abril-junio. Los inviernos suaves contribuyen a la supervivencia de las garrapatas infectadas, favoreciendo la persistencia del virus (92).

En la figura 3 se muestra la distribución de la garrapata *H. marginatum* en España (imagen izquierda) según las capturas realizadas por el equipo de investigación de la Universidad de Zaragoza y, la estimación de la distribución esperada en la cuenca mediterránea con el clima actual (imagen derecha). El color azul representa la ausencia mientras que los diferentes tonos verdes hasta el amarillo indican idoneidad creciente (o probabilidad de existencia más alta o más abundante).

Figura 3. Distribución de la garrapata *H. marginatum* en la cuenca mediterránea y distribución esperada con el clima actual, obtenida a partir de datos de clima históricos.

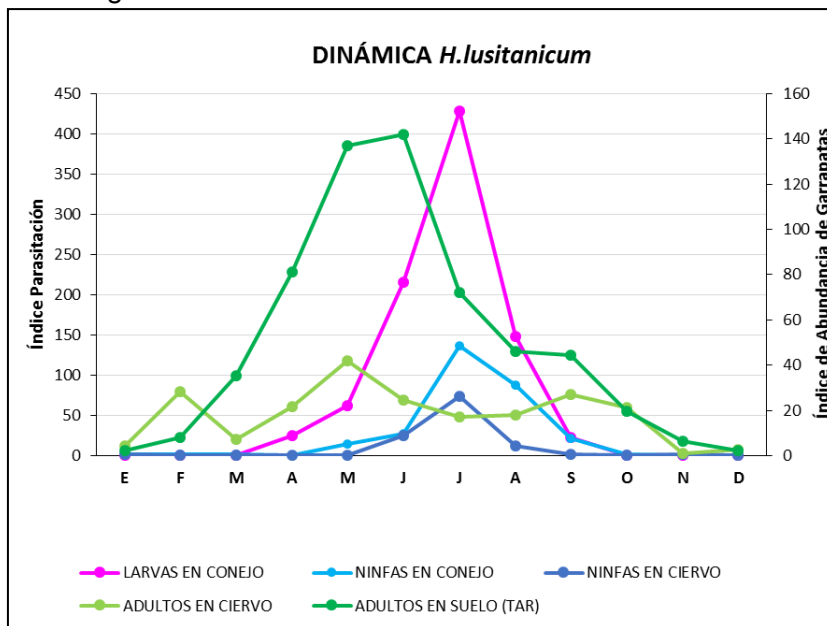


Fuente: Estrada et al.

La otra especie de garrapata presente en España es la *H. lusitanicum*, cuyo hábitat está muy relacionado con la abundancia de conejos, sobre los que se alimentan larvas y ninfas y de ungulados domésticos y silvestres, sobre los que se alimentan los adultos (93,94). Es especialmente abundante en la zona centro de la península (Comunidad de Madrid y Castilla-La Mancha) donde constituye entre el 54 y el 97% de las garrapatas recogidas de vegetación (89,90,94). También se ha descrito en otras zonas de la Península, como Extremadura, Andalucía (91), así como en las Islas Canarias, y en otros países como Portugal, sur de Italia, norte de Marruecos, Menorca y Sicilia.

En la zona centro peninsular *H. lusitanicum* está activa prácticamente todo el año, si bien su periodo de máxima actividad se centra en los meses de abril a octubre. Los adultos en vegetación aumentan paulatinamente alcanzando máximos de actividad en junio, para disminuir progresivamente siendo prácticamente nula su actividad de noviembre a febrero (94). La parasitación en animales sigue patrones similares con tres picos máximos de parasitación por adultos, en febrero, junio-julio y octubre (94) y parasitaciones muy intensas por inmaduros en julio y agosto (93).

Figura 4. Actividad de *H.lusitanicum* en Castilla-La Mancha (Finca La Garganta, Ciudad Real). Índice de parasitación en ciervos y conejos, e Índice de Abundancia de Garrapatas en Vegetación. Periodo 2007-2010.



Fuente: informe del proyecto *Control Integral de la Población de Garrapatas de la Finca "La Garganta"*. Contrato UCM-Villamagna SA.

3.2 PRESENCIA Y CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS

El primer hallazgo del VFHCC en España se realizó en el Centro de Investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR) en garrapatas capturadas en 2010 en Extremadura en una zona limítrofe con Portugal. El ARN de las 117 garrapatas adultas capturadas fue distribuido en 12 lotes de los cuales dos resultaron positivos para VFHCC. Las garrapatas positivas eran del género *H. lusitanicum*. Estos resultados fueron confirmados por el laboratorio de Arbovirus y Enfermedades Víricas Importadas del

Centro Nacional de Microbiología. El análisis filogenético de las cepas positivas mostró altas afinidades con cepas procedentes de Sudán, Mauritania, Senegal y Sudáfrica. Los trabajos de investigación genética demuestran que el virus que circula por estos países está ampliamente distribuido por toda África y se conoce como grupo África 3 o genotipo III (48,95) (48,96).

En el genotipo III se encuentran las cepas que circulan en el continente africano, detectadas en Nigeria (1966), Sudáfrica (1981, 1985, 1987, 1997), Burkina Faso (1983), Mauritania (1984, 2003), Senegal (1993), Emiratos Árabes Unidos (1997) y en Sudán (2008, 2009). En Europa sin embargo, las cepas que circulan en las zonas endémicas se agrupan en su mayoría en el genotipo V y en el genotipo VI. Se ha descrito movimiento de cepas a largas distancias favorecido por la migración de aves portadoras de garrapatas así como a la importación de ganado infectado o portador de garrapatas.

Esta fue la primera vez que se encontró el virus en *H. lusitanicum* ya que normalmente se detecta en *H. marginatum*, aunque como se ha señalado en el apartado anterior ambas utilizan los mismos hospedadores para los adultos y coexisten en algunas zonas geográficas en nuestro país. Es importante tener en cuenta que en estos estudios las garrapatas muestreadas y analizadas fueron en su mayoría *H. lusitanicum* y el número de *H. marginatum* fue mucho menor.

Posteriormente, el laboratorio de Arbovirus y Enfermedades Víricas Importadas del Centro Nacional de Microbiología analizó la presencia del virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo en garrapatas recolectadas en Extremadura durante los años 2011, 2012 y 2013 y en otras de Toledo, Huesca y Segovia de forma puntual en 2011 y 2012. Los estudios se realizaron en colaboración con las Facultades de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza y Cáceres. El método de detección empleado para la amplificación del genoma viral fue desarrollado en el propio Laboratorio.

Entre 2011 y 2013 se analizaron 681 garrapatas de las especies *Rhipicephalus* sp., *H. lusitanicum* y *H. marginatum*. Se obtuvieron resultados positivos para el VFHCC en 24 garrapatas, todas ellas procedentes de Extremadura y de la especie *H. lusitanicum*. Se pudo determinar la secuencia genética en las 24 muestras. Las 24 secuencias muestran homología con el genotipo III aunque en España se distinguen 2 variantes genéticas dentro de este genotipo. Al número de garrapatas analizadas anteriormente hay que añadir 272 garrapatas recolectadas en Extremadura durante el año 2014 en las que se detectaron 3 garrapatas positivas que no pudieron ser confirmadas en posteriores análisis. Las garrapatas infectadas fueron capturadas en ciervo (97,98).

En un estudio realizado por el CIBIR, en colaboración con la Universidad de Extremadura, en 228 muestras séricas correspondientes a cazadores y ganaderos de municipios cercanos al foco en que se detectó por primera vez la presencia del VFHCC en Cáceres y en pacientes picados por garrapatas (incluidos picados por *H. marginatum*) no se han detectado anticuerpos frente al VFHCC (99). Sin embargo, en los años 80 se habían encontrado anticuerpos de FHCC en los sueros de dos individuos en el sur de Portugal (100).

La Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León cuenta con un programa para la prevención y control de las antropozoonosis transmitidas por garrapatas. En este programa colabora el CIBIR, que en 2014 estudió la presencia del VFHCC en *H. marginatum* obtenidas en bovinos en matadero. Se estudiaron 231 ejemplares de *H. marginatum* (188 ejemplares se obtuvieron en animales de Castilla y León (4 de Ávila, 168 de Burgos, 1 de Salamanca, 10 de Soria y 5 de Valladolid) y 43 de otras procedencias (1 de Badajoz, 12 de Cáceres, 5 de Ciudad Real y 25 de La Rioja) con resultado negativo para el VFHCC en todas las muestras (101).

El 1 de septiembre de 2016 el Centro Nacional de Microbiología confirmó el VFHCC en muestras de dos pacientes en la Comunidad de Madrid. El primer caso, un hombre de 62 años sin antecedentes de viajes fuera de España comenzó con síntomas el 16 de agosto 2016 y falleció nueve días después; refería haber paseado por el campo el día 14 de agosto en un municipio de la provincia de Ávila¹ y haber encontrado una garrapata en su piel aunque no se llegó a objetivar herida por picadura. El segundo caso se produjo en una trabajadora sanitaria de 50 años que atendió al caso anterior durante su estancia en UCI entre los días 19 y 23 de agosto. Este caso secundario desarrolló síntomas el día 27 de agosto. El 30 de agosto fue referida a la Unidad de Aislamiento de Alto Nivel del Hospital Universitario La Paz Carlos III. La paciente estuvo en aislamiento hasta el día 18 de septiembre. Se identificaron más de 400 contactos de los dos casos, sobre los que se realizó un seguimiento durante los 14 días posteriores a la última exposición posible a la infección. No se detectó ningún nuevo caso.

Según datos aportados por el Centro Nacional de Microbiología, la secuencia analizada en los dos casos humanos de infección por VFHCC en España corresponde a una de las variantes detectadas de las 24 garrapatas positivas. Por lo tanto el virus se clasifica dentro del genotipo III, Sudáfrica y África Occidental.

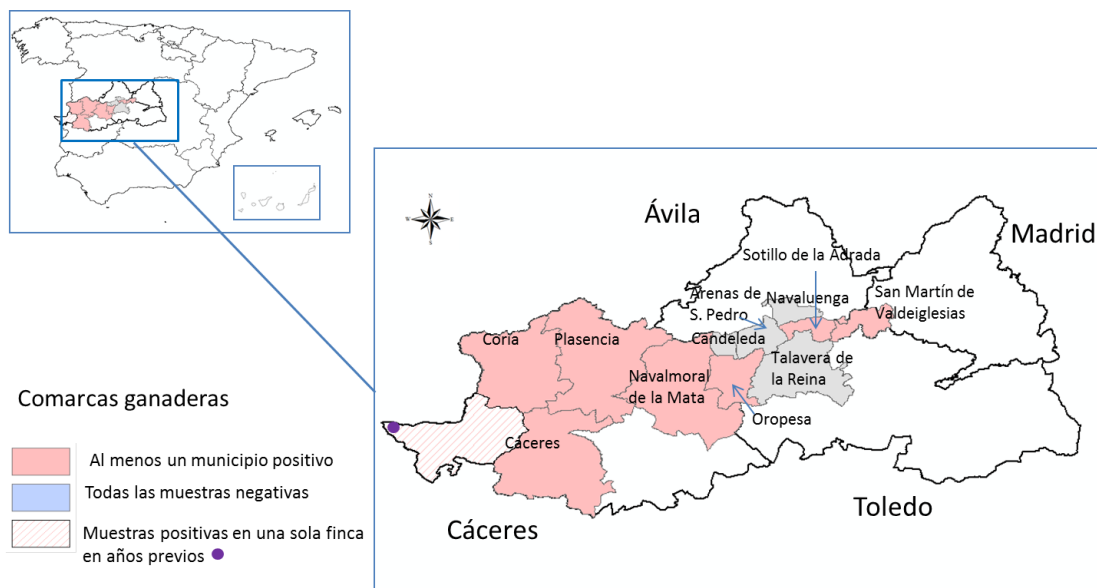
Tras la detección de estos casos humanos se puso en marcha un estudio basado en el muestreo de garrapatas en las comarcas consideradas de mayor riesgo, de acuerdo a la información disponible hasta ese momento, pertenecientes a las comunidades autónomas de Castilla-la Mancha, Castilla y León, Extremadura y Madrid. Se incluyeron 11 comarcas ganaderas en el estudio y el muestreo se ha llevado a cabo en ganado doméstico y fauna silvestre. El periodo de captura de garrapatas se inició a finales de septiembre de 2016 y se mantuvo hasta final de febrero de 2017. Es importante tener en cuenta que el muestreo y análisis de estas garrapatas se planteó como un marcador de la presencia o ausencia de virus en esas zonas, no como una estimación de la intensidad de su circulación. Los análisis han finalizado el 31 de marzo de 2017 y se han realizado en el Laboratorio de Arbovirus y Enfermedades Víricas Importadas. La identificación de las garrapatas la ha llevado a cabo el Laboratorio de Entomología Médica. Ambos laboratorios pertenecientes al Centro Nacional de Microbiología (CNM) del ISCIII.

En el marco del estudio se enviaron al CNM más de 9.500 garrapatas capturadas sobre animales domésticos y silvestres. El análisis se agruparon estas garrapatas,

¹ Probable exposición en el municipio de Villarejo de Ávila.

analizándose 3.959 grupos de los cuales todos los procedentes de animales domésticos han resultado negativos y de los procedentes de animales silvestres 128 han resultado positivos. Los resultados del estudio han confirmado la presencia del VFHCC en garrapatas capturadas sobre animales en municipios de siete de las once comarcas ganaderas estudiadas, cuatro de la comunidad autónoma de Extremadura, una de Madrid, una de Castilla-León y una de Castilla-La Mancha (Figura 5). Las garrapatas positivas al virus pertenecen en su amplia mayoría a la especie *H. lusitanicum*. Se ha identificado también de forma puntual en garrapatas de la especie *Dermacentor marginatus* y *Rhipicephalus sp.*, aunque estas garrapatas no son vectores para la FHCC. En su gran mayoría, las garrapatas positivas fueron capturadas sobre ciervos.

Figura 5. Resultados del estudio del virus de la fiebre de Crimea-Congo en garrapatas recogidas en animales por comarcas ganaderas. 4 de abril de 2017



Elaborado por: Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias

4. EVALUACIÓN DEL RIESGO PARA ESPAÑA

El 1 de septiembre de 2016 se confirmó el primer caso autóctono de FHCC en España que dio lugar a un caso secundario en una trabajadora sanitaria. Este caso supuso también el primer caso autóctono detectado en Europa Occidental. En la región europea de la OMS, el país más afectado es Turquía con más 9.000 casos entre 2002 y 2014 y más de 700 casos en 2015 y la enfermedad es también endémica en la región de los Balcanes.

En España, se dan las condiciones para la aparición de casos autóctonos ya que están presentes los elementos necesarios para el establecimiento de la circulación del virus: presencia de vectores competentes, de hospedadores que puedan amplificar el ciclo y condiciones climáticas adecuadas para mantener el ciclo epidemiológico. Hay además importantes zonas de paso de aves migratorias procedentes de áreas

endémicas de África que pueden llegar con vectores infectados y también se dan movimientos constantes de animales. No obstante, para que esta situación suponga un riesgo importante de salud pública, se requiere una alta densidad de población de garrapatas *Hyalomma* infectadas en un área de alta concentración de animales virémicos y con un alto contacto con humanos susceptibles.

Es muy probable que la entrada del virus en España se produjera a través de movimientos migratorios de aves desde África a Europa que portaban garrapatas infectadas, ya que el oeste de la península forma parte de la ruta migratoria de estas aves y la cepa encontrada tanto en las garrapatas infectadas como en los casos humanos tiene gran afinidad con las que circulan en el norte de África y es distinta a las que circulan en el este de Europa. Esta hipótesis se ha reforzado tras el hallazgo de garrapatas *H. marginatum* recogidas sobre aves migratorias en Marruecos que presentaban secuencias genéticas similares de VFHCC a las encontradas en 2010 en nuestro país (4,96).

En España, es todavía escasa la información acerca de la presencia de anticuerpos o del VFHCC en los hospedadores o en garrapatas. Como se ha descrito anteriormente, hasta el año 2016 sólo había sido detectado el virus en una zona concreta de Cáceres, en garrapatas capturadas en unas fincas cercanas a la frontera con Portugal. Sin embargo, la detección de un caso autóctono tras referir una picadura de garrapata que pudo fijarse en un pueblo de Ávila y el hallazgo de garrapatas infectadas en siete de las once comarcas incluidas en el estudio posterior, hace suponer que, al menos en algunas zonas de España, está produciéndose una circulación del virus, habiéndose instaurado posiblemente un ciclo cerrado entre garrapatas y hospedadores. El hecho de que la garrapata *H. lusitanicum*, vector en el que por el momento se ha detectado el virus, no sea un parásito habitual de las aves, apoyaría este supuesto.

Por otro lado, el que únicamente se haya detectado el virus de la FHCC en garrapatas *H. lusitanicum*, menos extendida en España que *H. marginatum*, puede explicarse porque en las zona donde se ha realizado el muestreo haya una mayor abundancia de esta especie, o por los meses en los que se hicieron los muestreos (otoño/invierno) en los que abunda más este tipo de garrapata que la especie *H. marginatum*.

Los hallazgos del estudio que se ha llevado a cabo indican que la extensión de la circulación del VFHCC en España es mayor de la esperada y ponen en evidencia la necesidad de hacer estudios más amplios y en diferentes periodos para determinar de forma más precisa la posibilidad de transmisión de la FHCC en nuestro medio e identificar la existencia de otras posibles zonas de circulación del virus. Es de especial interés en este momento determinar si las garrapatas de la especie *H. marginatum* están también infectadas por este virus ya que es una especie muy abundante en nuestro medio, y explorar otras áreas para poder valorar la extensión de la presencia del virus en España. Es importante también realizar estudios serológicos en animales que nos aportarán una idea más exacta de intensidad de la circulación del virus.

La probabilidad de infección para las personas viene determinada por la probabilidad de exposición a las garrapatas infectadas o a la sangre o tejido de

animales infectados en fase virémica, si bien el periodo de viremia en los animales resulta muy reducido (una semana). El principal grupo de riesgo serían por tanto los trabajadores expuestos a la picadura de garrapata como los ganaderos, forestales o agricultores y los que realizan labores de sacrificio y desollado de animales. Así mismo los cazadores y las personas que realizan actividades lúdicas de aire libre en zonas rurales sin la debida protección, tendrían un mayor riesgo de sufrir picaduras de garrapatas.

La transmisión de persona a persona por contacto directo a través de la exposición de la piel o mucosas a sangre, líquidos corporales y tejidos de pacientes sintomáticos es posible, especialmente en los últimos estadios de la enfermedad donde se producen mayores cargas virales. Las hemorragias pueden ser una fuente importante de exposición en familiares del enfermo y personal sanitario. Sin embargo, en el ámbito sanitario, con el uso de las medidas estándar de prevención de la infección y la aplicación oportuna de las medidas de contención adecuadas (aislamiento del paciente, empleo de equipo personal de protección) se controla el riesgo de transmisión. Con un manejo correcto de los casos el impacto de este modo de transmisión en la salud pública sería muy bajo.

En términos de morbi-mortalidad, el impacto de la infección por el VFHCC, viene determinado, entre otros factores, por la forma de presentación clínica de la infección. Se trata de una enfermedad con una elevada tasa de letalidad en la que se puede producir la transmisión de persona a persona. Un estudio detallado del virus aislado permitiría valorar factores específicos de patogenicidad.

La población española es susceptible a la infección, pero ante la aparición de casos, nuestro país dispone de los medios adecuados para el correcto aislamiento y manejo de casos, pero es fundamental la detección precoz para minimizar el riesgo de aparición de casos secundarios.

Aunque como se ha planteado, es necesario realizar mayores estudios sobre este virus, en este momento el riesgo de aparición de casos de enfermedad de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo para nuestro país se considera que continúa siendo bajo. No puede descartarse, sin embargo, que aparezcan casos esporádicos de la enfermedad.

5. CONCLUSIONES

- La fiebre hemorrágica de Crimea-Congo es una enfermedad endémica en muchos países de Europa, África, Asia y Oriente Medio.
- En septiembre de 2016 se diagnosticó el primer caso de FHCC autóctono en España.
- En España, el principal vector implicado en la transmisión del virus de la FHCC (*H. marginatum*) se halla distribuido ampliamente en el territorio nacional y las condiciones ecológicas y climáticas son favorables para su proliferación y para el contacto con sus hospedadores.

- La probabilidad de infección para las personas viene determinada por la probabilidad de exposición a las garrapatas infectadas y en menor medida a sangre o tejido de animales infectados.
- Existe riesgo de transmisión de persona a persona por contacto directo a través de la exposición de la piel no intacta o membranas mucosas a sangre, líquidos corporales y tejidos de pacientes afectados.
- En España, se ha identificado el virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo en garrapatas de la especie *H. lusitanicum* recolectadas en una sola finca de Extremadura en los años 2010 a 2014. Los estudios realizados sobre garrapatas recolectadas puntualmente y en ámbitos geográficos limitados en 2010-2012 en La Rioja, 2011 en Toledo y Huesca, y en 2012 en Segovia y de 2013 a 2015 en un número limitado de ejemplares procedentes de Albacete, Avila, Badajoz, Burgos, Cáceres, Castellón, Ciudad Real, Córdoba, Jaén, La Rioja, Madrid, Navarra, Palencia, Salamanca, Segovia, Soria, Teruel, Valladolid, Zamora y Segovia han resultado negativos.
- Los resultados del estudio realizado entre septiembre de 2016 y marzo de 2017 han encontrado garrapatas, *H. Lusitanicum*, positivas al VFHCC en 7 de las 11 comarcas ganaderas estudiadas, cuatro en Extremadura y una en Madrid, una en Castilla-La Mancha y una en Castilla y León.
- La identificación de un caso humano autóctono de FHCC en España y el hallazgo posterior de garrapatas infectadas en zonas en las que no se había identificado el virus previamente, pone en evidencia la necesidad de estudiar la presencia del virus en el vector y en los animales hospedadores implicados, especialmente en las zonas en las que se determine que puede existir un riesgo de presencia del virus y mantenimiento del ciclo.
- La detección de un caso humano por transmisión nosocomial pone de manifiesto la importancia de la detección precoz y la necesidad de aplicar siempre las medidas adecuadas de prevención y control de la infección en el ámbito sanitario y en particular ante cualquier caso sospechoso de fiebre hemorrágica.
- En este escenario, la probabilidad de infección en humanos en España se estima baja. Sin embargo, no puede descartarse que aparezca algún caso autóctono más.

6. RECOMENDACIONES

- Abordar de forma integral y multidisciplinar la vigilancia y el control del virus de la FHCC en España, reforzando la coordinación a nivel local, autonómico y nacional entre los sectores de salud humana, animal y ambiental.
- Reforzar las campañas de prevención de picaduras por garrapatas en las zonas de riesgo y difundir información sobre medidas para evitar la transmisión de la enfermedad dirigida a grupos de riesgo, trabajadores sanitarios y población general, haciendo un especial énfasis en las áreas donde se ha detectado el virus. Las personas que faenen animales (domésticos o salvajes) deberían observar las medidas de protección habituales.
- Informar a los profesionales sanitarios sobre esta enfermedad de forma que pueda realizarse un diagnóstico y un manejo oportuno si se produjera la aparición de más casos de esta infección. Realizar vigilancia activa de la enfermedad en humanos en aquellas áreas en las que se identifique el virus con el fin de detectar de forma precoz posibles casos y limitar su propagación así como la exposición de personas al mismo.
- Realizar análisis de riesgos teniendo en cuenta los factores ambientales, de vectores y animales hospedadores que condicionan la circulación del virus, para poder disponer de mapas en los que se reflejen zonas de mayor riesgo en nuestro país. En base a estos análisis, identificar zonas sobre las que realizar un muestreo de garrapatas que permita identificar posibles zonas de circulación del VFHCC en el resto de España. Realizar estudios para determinar la exposición al virus en los animales hospedadores.
- Determinar la posible exposición de la población al VFHCC en zonas y poblaciones de riesgo identificadas. La realización de estudios de seroprevalencia en humanos ayudarían a determinar el nivel de exposición al virus y a obtener datos sobre infección asintomática.
- Reforzar la vigilancia entomológica de las especies de garrapatas potencialmente vectores.
- Investigar el virus detectado en España para conocer sus características y comportamiento.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Bente DA, Forrester NL, Watts DM, McAuley AJ, Whitehouse CA, Bray M. Crimean-Congo hemorrhagic fever: history, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity. *Antiviral Res.* 2013 Oct;100(1):159–89.
2. Carroll SA, Bird BH, Rollin PE, Nichol ST. Ancient common ancestry of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Mol Phylogenet Evol.* 2010 Jun;55(3):1103–10.
3. Deyde VM, Khristova ML, Rollin PE, Ksiazek TG, Nichol ST. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus genomics and global diversity. *J Virol.* 2006 Sep;80(17):8834–42.
4. 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 Dis.* 2013 Feb;19(2):260–3.
5. Hassanein KM, el-Azazy OM, Yousef HM. Detection of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus antibodies in humans and imported livestock in Saudi Arabia. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1997 Oct;91(5):536–7.
6. Gonzalez JP, Camicas JL, Cornet JP, Wilson ML. Biological and clinical responses of west African sheep to Crimean-Congo haemorrhagic fever virus experimental infection. *Res. Virol.* 1998 Dec;149(6):445–55.
7. Müller MA, Devignot S, Lattwein E, Corman VM, Maganga GD, Gloza-Rausch F, et al. Evidence for widespread infection of African bats with Crimean-Congo hemorrhagic fever-like viruses. *Sci Rep.* 2016;6:26637.
8. Zeller HG, Cornet JP, Camicas JL. Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection in birds: field investigations in Senegal. *Res. Virol.* 1994 Apr;145(2):105–9.
9. Zeller HG, Cornet JP, Camicas JL. Experimental transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus by west African wild ground-feeding birds to *Hyalomma marginatum rufipes* ticks. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1994 Jun;50(6):676–81.
10. Mostafavi E, Chinikar S, Moradi M, Bayat N, Meshkat M, Fard MK, et al. A case report of crimean congo hemorrhagic Fever in ostriches in iran. *Open Virol J.* 2013;7:81–3.
11. Swanepoel R, Leman PA, Burt FJ, Jardine J, Verwoerd DJ, Capua I, et al. Experimental infection of ostriches with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. *Epidemiol. Infect.* 1998 Oct;121(2):427–32.
12. Estrada-Peña A, Ruiz-Fons F, Acevedo P, Gortazar C, De la Fuente J. Factors driving the circulation and possible expansion of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in the western Palearctic. *J. Appl. Microbiol.* 2013 Jan;114(1):278–86.
13. Mild M, Simon M, Albert J, Mirazimi A. Towards an understanding of the migration of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J Gen Virol.* 2010 Jan;91(Pt 1).

14. Leblebicioglu H, Eroglu C, Erciyas-Yavuz K, Hokelek M, Acici M, Yilmaz H. Role of migratory birds in spreading Crimean-Congo hemorrhagic fever, Turkey. *Emerging Infect. Dis.* 2014 Aug;20(8):1331–4.
15. Maltezou HC, Andonova L, Andraghetti R, Bouloy M, Ergonul O, Jongejan F, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Europe: current situation calls for preparedness. *Euro Surveill.* 2010 Mar 11;15(10).
16. Gale P, Estrada-Pena A, Martinez M, Ulrich RG, Wilson A, Capelli G, et al. The feasibility of developing a risk assessment for the impact of climate change on the emergence of Crimean-Congo haemorrhagic fever in livestock in Europe: a review. *J Appl Microbiol.* 2010 Jun;108(6):1859–70.
17. Estrada-Pena A, Vatansever Z, Gargili A, Ergonul O. The trend towards habitat fragmentation is the key factor driving the spread of Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Epidemiol Infect.* 2010 Aug;138(8):1194–203.
18. Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. *J Med Entomol.* 1979 May 22;15(4).
19. Zavitsanou A, Babatsikou F, Koutis C. Crimean-Congo hemorrhagic fever: an emerging tick-borne disease. *Health Science Journal.* 2009;3(1).
20. Gonzalez JP, Camicas JL, Cornet JP, Faye O, Wilson ML. Sexual and transovarian transmission of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in *Hyalomma truncatum* ticks. *Res. Virol.* 1992 Feb;143(1):23–8.
21. Sang R, Lutomiah J, Koka H, Makio A, Chepkorir E, Ochieng C, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in *Hyalommid* ticks, northeastern Kenya. *Emerg Infect Dis.* 2011 Aug;17(8):1502–5.
22. Pshenichnaya NY, Sydenko IS, Klinovaya EP, Romanova EB, Zhuravlev AS. Possible sexual transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Infect Dis.* 2016 Apr;45:109–11.
23. ECDC. *Hyalomma marginatum* [Internet]. 2016. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/vectors/ticks/Pages/hyalomma-marginatum-.aspx#sthash.cHcspVJX.dpuf>
24. Kampen H, Poltz W, Hartelt K, Wolfel R, Faulde M. Detection of a questing *Hyalomma marginatum marginatum* adult female (Acari, Ixodidae) in southern Germany. *Exp Appl Acarol.* 2007;43(3):227–31.
25. Hornok S, Horvath G. First report of adult *Hyalomma marginatum rufipes* (vector of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus) on cattle under a continental climate in Hungary. *Parasit Vectors.* 2012;5.
26. Maletskaja OV, Beier AP, Agapitov DS, Kharchenko TV, Taran AV, Taran TV, et al. [Epidemic situation on Kongo-Crimean hemorrhagic fever in South Federal District of Russia]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 2009 Dec;(6):51–4.
27. Jameson LJ, Morgan PJ, Medlock JM, Watola G, Vaux AGC. Importation of *Hyalomma marginatum*, vector of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus, into the United Kingdom by migratory birds. *Ticks Tick Borne Dis.* 2012 Apr;3(2):95–9.

28. Atkinson B, Chamberlain J, Jameson LJ, Logue CH, Lewis J, Belobrova EA, et al. Identification and analysis of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus from human sera in Tajikistan. *Int J Infect Dis.* 2013 Nov;17(11):e1031–1037.
29. Vial L, Stachurski F, Leblond A, Huber K, Vourc'h G, Rene-Martellet M, et al. Strong evidence for the presence of the tick *Hyalomma marginatum* Koch, 1844 in southern continental France. *Ticks Tick Borne Dis.* 2016 Aug 6;
30. Anderson JF. The natural history of ticks. *Med Clin North Am.* 2002;86(2):205–18.
31. López-Vélez R. Cambio climático en España y riesgo de enfermedades infecciosas y parasitarias transmitidas por artrópodos y roedores. *Revista Española de Salud Pública.* 2005;79:177–90.
32. Mardani M, Rahnavardi M, Rajaeinejad M, Naini KH, Chinikar S, Pourmalek F, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever among health care workers in Iran: a seroprevalence study in two endemic regions. *Am J Trop Med Hyg.* 2007 Mar;76(3):443–5.
33. ECDC Meeting Report. Consultation on Crimean-Congo haemorrhagic fever prevention and control. Stockholm; 2008.
34. Aareleid T, Pukkala E, Thomson H, Hakama M. Cervical cancer incidence and mortality trends in Finland and Estonia: a screened vs. an unscreened population. *Eur J Cancer.* 1993;29A(5):745–9.
35. EFSA. Scientific opinion on the role of tick vectors in the epidemiology of Crimean Congo hemorrhagic fever in Eurasia. *EFSA J.*; 2010.
36. Messina JP, Pigott DM, Golding N, Duda KA, Brownstein JS, Weiss DJ, et al. The global distribution of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2015 Aug;109(8):503–13.
37. Estrada-Peña A, Ayllón N, De la Fuente J. Impact of climate trends on tick-borne pathogen transmission. *Front Physiol.* 2012;3:64.
38. Bodur H, Akinci E, Ascioğlu S, Onguru P, Uyar Y. Subclinical infections with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Turkey. *Emerg Infect Dis.* 2012 Apr;18(4):640–2.
39. Koksall I, Yilmaz G, Aksoy F, Erensoy S, Aydin H. The seroprevalance of Crimean-Congo haemorrhagic fever in people living in the same environment with Crimean-Congo haemorrhagic fever patients in an endemic region in Turkey. *Epidemiol. Infect.* 2014 Feb;142(2):239–45.
40. Christova I, Gladnishka T, Taseva E, Kalvatchev N, Tsergouli K, Papa A. Seroprevalence of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Bulgaria. *Emerging Infect. Dis.* 2013 Jan;19(1):177–9.
41. Sidira P, Maltezou HC, Haidich A-B, Papa A. Seroepidemiological study of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Greece, 2009-2010. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012 Feb;18(2):E16–19.
42. Kilinc C, Guckan R, Capraz M, Varol K, Zengin E, Mengeloglu Z, et al. Examination of the specific clinical symptoms and laboratory findings of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Vector Borne Dis.* 2016 Jun;53(2):162–7.

43. WHO. Fièvre hémorragique de Crimée-Congo [Internet]. 2013. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs208/en/>
44. Williams RJ, Al-Busaidy S, Mehta FR, Maupin GO, Wagoner KD, Al-Awaidy S, et al. Crimean-congo haemorrhagic fever: a seroepidemiological and tick survey in the Sultanate of Oman. *Trop Med Int Health*. 2000 Feb;5(2).
45. Nabeth P, Cheikh DO, Lo B, Faye O, Vall IOM, Niang M, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever, Mauritania. *Emerging Infect. Dis*. 2004 Dec;10(12):2143–9.
46. Yildirmak T, Tulek N, Bulut C. Crimean-Congo haemorrhagic fever: transmission to visitors and healthcare workers. *Infection*. 2016 Jul 6;
47. Leblebicioglu H, Sunbul M, Guner R, Bodur H, Bulut C, Duygu F, et al. Healthcare-associated Crimean-Congo haemorrhagic fever in Turkey, 2002-2014: a multicentre retrospective cross-sectional study. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Apr;22(4).
48. Aradaib IE, Erickson BR, Karsany MS, Khristova ML, Elageb RM, Mohamed MEH, et al. Multiple Crimean-Congo hemorrhagic fever virus strains are associated with disease outbreaks in Sudan, 2008-2009. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(5).
49. Elata AT, Karsany MS, Elageb RM, Hussain MA, Eltom KH, Elbashir MI, et al. A nosocomial transmission of crimean-congo hemorrhagic fever to an attending physician in North Kordufan, Sudan. *Viol. J*. 2011;8:303.
50. Ftika L, Maltezou HC. Viral haemorrhagic fevers in healthcare settings. *J. Hosp. Infect*. 2013 Mar;83(3):185–92.
51. Pshenichnaya NY, Nenadskaya SA. Probable Crimean-Congo hemorrhagic fever virus transmission occurred after aerosol-generating medical procedures in Russia: nosocomial cluster. *Int. J. Infect. Dis*. 2015 Apr;33:120–2.
52. Celikbas AK, Dokuzoğuz B, Baykam N, Gok SE, Eroğlu MN, Midilli K, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever among health care workers, Turkey. *Emerging Infect. Dis*. 2014 Mar;20(3):477–9.
53. Conger NG, Paolino KM, Osborn EC, Rusnak JM, Gunther S, Pool J, et al. Health care response to CCHF in US soldier and nosocomial transmission to health care providers, Germany, 2009. *Emerg Infect Dis*. 2015 Jan;21(1).
54. Hasan Z, Mahmood F, Jamil B, Atkinson B, Mohammed M, Samreen A, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever nosocomial infection in a immunosuppressed patient, Pakistan: case report and virological investigation. *J. Med. Virol*. 2013 Mar;85(3):501–4.
55. Naderi H, Sheybani F, Bojdi A, Khosravi N, Mostafavi I. Fatal nosocomial spread of Crimean-Congo hemorrhagic fever with very short incubation period. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 2013 Mar;88(3):469–71.
56. Bodur H, Akinci E, Ongürü P, Carhan A, Uyar Y, Tanrici A, et al. Detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus genome in saliva and urine. *Int. J. Infect. Dis*. 2010 Mar;14(3):e247–249.

57. Izadi S, Salehi M, Holakouie-Naieni K, Chinikar S. The risk of transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus from human cases to first-degree relatives. *Jpn J Infect Dis.* 2008 Nov;61(6):494–6.
58. Gozel MG, Bakir M, Oztop AY, Engin A, Dokmetas I, Elaldi N. Investigation of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus transmission from patients to relatives: a prospective contact tracing study. *Am J Trop Med Hyg.* 2014 Jan;90(1):160–2.
59. Ergonul O, Battal I. Potential sexual transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever infection. *Jpn J Infect Dis.* 2014;67(2):137–8.
60. Gozel MG, Elaldi N, Engin A, Akkar OB, Bolat F, Celik C. Favorable outcomes for both mother and baby are possible in pregnant women with Crimean-Congo hemorrhagic fever disease: a case series and literature review. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2014;77(4):266–71.
61. Ergonul O, Celikbas A, Yildirim U, Zenciroglu A, Erdogan D, Ziraman I, et al. Pregnancy and Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Clin. Microbiol. Infect.* 2010 Jun;16(6):647–50.
62. Aydemir O, Erdeve O, Oguz SS, Dilmen U. A healthy newborn born to a mother with Crimean-Congo hemorrhagic fever: is there protection from transplacental transmission? *Int. J. Infect. Dis.* 2010 May;14(5):e450.
63. Tishkova FH, Belobrova EA, Valikhodzhaeva M, Atkinson B, Hewson R, Mullojonova M. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Tajikistan. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2012 Sep;12(9):722–6.
64. ECDC. Rapid Risk Assessment. Crimean-Congo haemorrhagic fever in Spain [Internet]. 2016. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/crimean-congo-haemorrhagic-fever-spain-risk-assessment.pdf>
65. Ergonul O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis.* 2006 Apr;6(4):203–14.
66. Escadafal C, Olschlager S, Avsic-Zupanc T, Papa A, Vanhomwegen J, Wolfel R, et al. First international external quality assessment of molecular detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(6).
67. Fernandez-Garcia MD, Negredo A, Papa A, Donoso-Mantke O, Niedrig M, Zeller H, et al. European survey on laboratory preparedness, response and diagnostic capacity for Crimean-Congo haemorrhagic fever, 2012. *Euro Surveill.* 2014;19(26).
68. Leblebicioglu H, Bodur H, Dokuzoguz B, Elaldi N, Guner R, Koksall I, et al. Case management and supportive treatment for patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2012 Sep;12(9):805–11.
69. Oestereich L, Rieger T, Neumann M, Bernreuther C, Lehmann M, Krasemann S, et al. Evaluation of antiviral efficacy of ribavirin, arbidol, and T-705 (favipiravir) in a mouse model for Crimean-Congo hemorrhagic fever. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014 May;8(5):e2804.
70. ECDC. ECDC Epidemiological annual report 2016 [Internet]. 2016. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/emerging_and_vector-

borne_diseases/tick_borne_diseases/crimean_congo/Pages/Annual-epidemiological-report-2016.aspx#sthash.3C27X5Ag.dpuf

71. Papa A, Christova I, Papadimitriou E, Antoniadis A. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Bulgaria. *Emerg Infect Dis*. 2004 Aug;10(8):1465–7.
72. ECDC. ECDC Epidemiological annual report 2014. 2014.
73. Gergova I, Kunchev M, Kamarinchev B. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus-tick survey in endemic areas in Bulgaria. *J Med Virol*. 2012 Apr;84(4):608–14.
74. Atkinson B, Latham J, Chamberlain J, Logue C, O'Donoghue L, Osborne J, et al. Sequencing and phylogenetic characterisation of a fatal Crimean - Congo haemorrhagic fever case imported into the United Kingdom, October 2012. *Euro Surveill*. 2012;17(48).
75. Lumley S, Atkinson B, Dowall S, Pitman J, Staplehurst S, Busuttill J, et al. Non-fatal case of Crimean-Congo haemorrhagic fever imported into the United Kingdom (ex Bulgaria), June 2014. *Euro Surveill*. 2014;19(30).
76. Karti SS, Odabasi Z, Korten V, Yilmaz M, Sonmez M, Caylan R, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Emerg Infect Dis*. 2004 Aug;10(8):1379–84.
77. ECDC. Communicable diseases threats report. Week 35, 28 August-3 September. [Internet]. 2016. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1568
78. Spengler JR, Bergeron É, Rollin PE. Seroepidemiological Studies of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Domestic and Wild Animals. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Jan;10(1):e0004210.
79. Gunes T, Poyraz O, Vatansever Z. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in ticks collected from humans, livestock, and picnic sites in the hyperendemic region of Turkey. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2011 Oct;11(10):1411–6.
80. Gunes T, Engin A, Poyraz O, Elaldi N, Kaya S, Dokmetas I, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in high-risk population, Turkey. *Emerging Infect. Dis*. 2009 Mar;15(3):461–4.
81. Antoniadis A, Casals J. Serological evidence of human infection with Congo-Crimean hemorrhagic fever virus in Greece. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 1982 Sep;31(5):1066–7.
82. Papa A, Dalla V, Papadimitriou E, Kartalis GN, Antoniadis A. Emergence of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Greece. *Clin. Microbiol. Infect*. 2010 Jul;16(7):843–7.
83. Duh D, Nichol ST, Khristova ML, Saksida A, Hafner-Bratkovic I, Petrovec M, et al. The complete genome sequence of a Crimean-Congo hemorrhagic fever virus isolated from an endemic region in Kosovo. *Virol J*. 2008;5.
84. EpiSouth. Epidemiology of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus: Albania, Bulgaria, Greece, Islamic Republic of Iran, Kosovo, Russian Federation, Turkey. 2008.

85. Yen YC, Kong LX, Lee L, Zhang YQ, Li F, Cai BJ, et al. Characteristics of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (Xinjiang strain) in China. *Am J Trop Med Hyg.* 1985 Nov;34(6):1179–82.
86. Jamil B, Hasan RS, Sarwari AR, Burton J, Hewson R, Clegg C. Crimean-Congo hemorrhagic fever: experience at a tertiary care hospital in Karachi, Pakistan. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2005 Aug;99(8):577–84.
87. Mishra AC, Mehta M, Mourya DT, Gandhi S. Crimean-Congo haemorrhagic fever in India. *Lancet.* 2011 Jul 23;378(9788).
88. Chinikar S, Ghiasi SM, Hewson R, Moradi M, Haeri A. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran and neighboring countries. *J Clin Virol.* 2010 Feb;47(2):110–4.
89. Estrada-Peña A, Bouattour A, Camicas JL, Walker AR. Ticks of Domestic Animals in the Mediterranean Region. A guide to identification of Species. Universidad de Zaragoza. Atalanta (the Netherland); 2004.
90. Habela M, Peña J, Corchero E, Sevilla RG. Garrapatas y Hemoparásitos transmitidos de interés Veterinario en España. Manual Práctico para su identificación. Facultad de Veterinaria de Cáceres-Schering-Plough Animal Health; 2000.
91. Estrada-Peña A. Catálogo Geográfico de las Garrapatas en la Península Ibérica. Mallinckrodt Veterinary. 1995.
92. Estrada-Pena A, Ayllon N, De la Fuente J. Impact of climate trends on tick-borne pathogen transmission. *Front Physiol.* 2012;3.
93. González J, Valcárcel F, Pérez-Sánchez JL, Tercero-Jaime JM, Olmeda AS. Seasonal dynamics of ixodid ticks on wild rabbits *Oryctolagus cuniculus* (Leporidae) from Central Spain. *Exp. Appl. Acarol.* 2016 Nov;70(3):369–80.
94. Valcárcel F, González J, Pérez Sánchez JL, Tercero Jaime, Olmeda AS. Long-Term Ecological Study of Host-Seeking Adults of *Hyalomma lusitanicum* (Acari: Ixodidae) in a Meso-Mediterranean Climate. *J. Med. Entomol.* 2016 Jan;53(1):221–4.
95. Carroll SA, Bird BH, Rollin PE, Nichol ST. Ancient common ancestry of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Mol. Phylogenet. Evol.* 2010 Jun;55(3):1103–10.
96. Estrada-Pena A, Palomar AM, Santibanez P, Sanchez N, Habela MA, Portillo A, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in ticks, Southwestern Europe, 2010. *Emerg Infect Dis.* 2012 Jan;18(1):179–80.
97. Vigilancia Molecular del virus de Crimea-Congo en España” XII Congreso Nacional de Virología. Burgos, Castilla y León, España. 2013. A Negrodo, F Lasala, E Ramírez de Arellano, MD Fernández, JM Luque, MA Habela, A Estrada Peña, A Tenorio. Vigilancia Molecular del virus de Crimea-Congo en España” . 2013. XII Congreso Nacional de Virología. Burgos, Castilla y León, España; 2013.
98. A Negrodo, F Lasala, E Ramírez de Arellano, MD Fernández, JM Luque, MA Habela, A Estrada Peña, A Tenorio. Genetic Survey of Crimean-Congo Hemorrhagic fever virus in ticks from Spain in 2011. 5th European Congress of Virology. Lyon, Francia.; 2013.

99. Palomar AM, Portillo A, Santibáñez S, García-Álvarez L, Muñoz-Sanz A, Márquez FJ, et al. Molecular (ticks) and serological (humans) study of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in the Iberian Peninsula, 2013-2015. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2017 Mar 10;
100. Filipe AR, Calisher CH, Lazuick J. Antibodies to Congo-Crimean haemorrhagic fever, Dhor, Thogoto and Bhanja viruses in southern Portugal. *Acta Virol.* 1985 Jul;29(4):324–8.
101. Junta de Castilla y León. Programa de prevención y control de enfermedades transmitidas por garrapatas [Internet]. Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/ciudadanos/en/sanidadambiental/enfermedades-transmitidas-garrapatas>