



SECRETARIA GENERAL
DE SANIDAD Y CONSUMO

DIRECCIÓN GENERAL DE
SALUD PÚBLICA, CALIDAD
E INNOVACIÓN

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

Septiembre 2016

INFORME DE SITUACIÓN. RIESGO DE FHCC EN ESPAÑA.

Fecha del informe: 6 de septiembre de 2016

Versión revisada el 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 Crimea-Congo en garrapatas capturadas en la provincia de Cáceres. En septiembre de 2016 se ha diagnosticado el primer caso humano, asociado al contacto con una garrapata en la provincia de Ávila*, a más de 200 kilómetros del único foco detectado.

Esta evaluación de riesgo es una actualización a la realizada en 2011 y tiene por objetivo aportar una mayor información que pueda ser utilizada como herramienta para la toma de decisiones de salud pública dirigidas a la vigilancia, prevención y control de la enfermedad en nuestro país.

*Probable exposición en el municipio de Villarejo del Valle en Ávila.

Este informe ha sido elaborado por:

Berta Suárez, M^a José Sierra, Lucía García San Miguel, Rocío Palmera, Laura Reques, Laura Montero 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, Alimentación y Medio Ambiente.

Agustín Estrada-Peña.

Departamento de Parasitología.

Facultad de Medicina Veterinaria.

INFORME DE SITUACIÓN. RIESGO DE FHCC EN ESPAÑA.

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 Ciencia e Innovación

Carmen Varela Martínez, Raquel Boix Martínez, Laura Herrera León, Amaranta McGee Laso.

Centro Nacional de Epidemiología.
Instituto de Salud Carlos III.
Ministerio de Ciencia e Innovación.

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, Alimentación y Medio Ambiente.

ÍNDICE

RESUMEN EJECUTIVO	5
1. JUSTIFICACIÓN.....	6
2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA FIEBRE HEMORRÁGICA CRIMEA CONGO.....	6
2.1 EL VIRUS	6
2.2 CICLO BIOLÓGICO Y RESERVORIO	7
2.3 EL VECTOR	8
2.4 LA ENFERMEDAD EN HUMANOS.....	10
2.5 DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LA ENFERMEDAD	12
3. SITUACIÓN EN ESPAÑA	15
3.1 PRESENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LOS VECTORES	15
3.2 PRESENCIA Y CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS	16
4. EVALUACIÓN DEL RIESGO PARA ESPAÑA	18
5. CONCLUSIONES	20
6. RECOMENDACIONES	22
7. BIBLIOGRAFÍA.....	23

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 han demostrado 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 un hospedador animal infectado con el virus durante la fase aguda de la enfermedad. Puede haber también transmisión entre personas en casos de contacto estrecho con sangre, secreciones o fluidos corporales de personas infectadas.

En los últimos años se han producido en Europa brotes de esta enfermedad en Turquía, así como agrupaciones de casos en países de la zona Balcánica. Por lo tanto, desde una perspectiva europea, es importante comprender cuáles son las áreas geográficas susceptibles de transmisión y cómo se puede modificar el riesgo en el futuro debido a diversos factores como el cambio climático, el uso del suelo y la disponibilidad de recursos para la prevención y control, entre otros.

El hallazgo repetido del VFHCC desde 2010 en garrapatas capturadas en una zona de Extremadura y la detección en septiembre de 2016 de un caso humano infectado tras exposición a una garrapata y un segundo caso de infección en un sanitario tras contacto estrecho con el caso anterior en Madrid, hacen pertinente la actualización de la evaluación de riesgo de esta enfermedad para nuestro país tras la realizada en 2011.

Una vez revisada la situación y con la información disponible se concluye que el riesgo de aparición de casos de enfermedad Crimea-Congo para nuestro país continúa siendo bajo, pero se hace necesario reforzar la vigilancia de este virus en vectores y hospedadores en las áreas donde se ha identificado y abordar con todos los sectores implicados una ampliación de esta vigilancia. Es también importante informar a los profesionales sanitarios sobre esta enfermedad de forma que pueda realizarse un diagnóstico oportuno si aparecieran casos adicionales. En todo caso, se recomienda que la vigilancia y el control de la circulación del virus de la FHCC en España se aborden de forma integral y multidisciplinar, reforzando la coordinación a nivel local, autonómico y nacional entre los sectores de salud humana, animal y ambiental.

1. JUSTIFICACIÓN

España es un país con potencial riesgo de circulación de virus Crimea-Congo debido a su ubicación geográfica de proximidad a África, ser lugar de tránsito obligado de aves migratorias, la amplia presencia del vector implicado en la transmisión y las condiciones climáticas similares a las zonas donde se ha evidenciado su 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 han evidenciado la presencia de VFHCC exclusivamente en garrapatas *Hyalomma lusitanicum* procedentes de Cáceres,

El 1 de septiembre de 2016 el Centro Nacional de Microbiología confirmó la infección por virus de Crimea-Congo en dos casos humanos detectados en la Comunidad de Madrid. El primer caso, un hombre de 62 años sin antecedente de viajes fuera de España comenzó con síntomas el 16 de agosto 2016, fue ingresado el 18 de agosto y falleció el 25 de agosto; refería haber paseado por el campo en el municipio de Villarejo del Valle de la provincia de Ávila y haber encontrado una garrapata en su piel sin signos aparentes de adhesión. El segundo caso se produjo en una trabajadora sanitaria de 50 años que atendió al caso primario durante su estancia en la UCI entre el 19 y 23 de agosto y desarrolló síntomas el día 27 de agosto.

Dada la situación actual se ha considerado pertinente hacer una revisión de la situación epidemiológica de la FHCC y una actualización de la evaluación del riesgo que supone para España. 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 de cadena simple RNA 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 patológicas 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 infectadas o portadoras de garrapatas infectadas (3,4).

2.2 CICLO BIOLÓGICO Y RESERVORIO

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 o murciélagos en diversas regiones de Europa, Asia y África. En éstos, al contrario que en humanos, la infección no causa enfermedad clínica aparente, pudiendo alcanzar tasas de seroprevalencia del 13-42% (5-7).

La viremia en las aves es 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 a la vez como vector y reservorio del virus y la distribución geográfica de la enfermedad coincide con la distribución global de las garrapatas del género *Hyalomma*. Las fuentes más importantes para la circulación del virus parecen ser 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).

La circulación del virus está condicionada a la presencia de garrapatas y su ciclo reproductivo. *H. marginatum* se alimenta sólo una vez en cada etapa de su desarrollo (larva-ninfa-adulta). Por lo tanto para actuar como vector ésta debe ingerir el virus en un estadio, infectarse, transmitir el virus transestadialmente o transováricamente al siguiente estadio, y así transmitir el virus horizontalmente mediante la picadura a otro vertebrado. En algunas especies está demostrada la transmisión transovárica (de la hembra a sus huevos) en las garrapatas adultas infectadas (12,13).

Diversos estudios han revelado una gran diversidad genética de los virus aislados en las diferentes localizaciones geográficas, mucho mayor a la de otras enfermedades transmitidas por artrópodos, lo que pone de manifiesto una amplia dispersión del virus (14). Asimismo, 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 (4,14,15).

La FHCC afecta fundamentalmente a personas expuestas a poblaciones de garrapatas, siendo el mayor grupo de riesgo el de los granjeros que viven en áreas endémicas, agricultores o trabajadores en contacto con animales. En éstos, aunque no haya evidencia de que el virus cause enfermedad clínica en animales, puede ocasionalmente transmitirse la infección por exposición de piel o mucosas no intactas al ganado infectado (13,16). En este contexto, también está descrito el contagio a partir de los aerosoles generados por los excrementos de los roedores en el campo (17).

2.3 EL VECTOR

El virus de la FHCC 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 *Ixodidae*, hay varias especies como *Hyalomma marginatum*, *Rhipicephalus rossicus* y *Dermacentor marginatus* que tienen ciertas características que las hacen ser vectores principales de la enfermedad ya que son capaces de: i) adquirir la infección a partir de un huésped en estadio virémico; ii) favorecer la persistencia de la infección de forma transestadial (larva-ninfa-adulta) y así poder ser transmitida a un segundo huésped; iii) ser capaces de transmitir la infección de manera transovárica a sus descendientes; iv) ser capaces, las garrapatas inmaduras, de infectarse a partir de huéspedes portadores de garrapatas infectadas en la naturaleza, de forma que garrapatas inmaduras se infectan a partir de huéspedes portadores de garrapatas infectadas y, además, v) las garrapatas macho son capaces de transmitir la infección vía sexual a la garrapata hembra (18).

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** (16). Actúan como vector y reservorio del virus de la FHCC y la aparición de casos de FHCC en Europa, Asia y África coincide, en general, con la distribución global de la garrapata *Hyalomma* (19).

El tiempo de alimentación de las formas inmaduras de *Hyalomma* es largo (12-26 días) lo cual permite el transporte pasivo de las formas inmaduras a través de las aves migratorias en sus recorridos a largas distancias. El movimiento de ganado con formas adultas de *H. marginatum* desde los Balcanes a Centroeuropa es una ruta potencial de diseminación de garrapatas infectadas. 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 (20,21).

Las garrapatas dependen para su supervivencia del ser vivo al que parasitan así como de las condiciones medioambientales (22). El cambio en las condiciones climáticas parece tener un papel importante en el aumento de la población de garrapatas lo que podría traducirse en un aumento en la incidencia de la FHCC. 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 (23).

La **temperatura** es parcialmente determinante de la supervivencia de la garrapata. Pueden sobrevivir a temperaturas de hasta -7° C, recuperando la actividad vital a los $4-5^{\circ}$ 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 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 (17,19,24,25). Los cambios climáticos con aumento de las temperaturas pueden desplazar este periodo entre mayo y septiembre hacia meses históricamente más fríos (20,26).

La fragmentación del hábitat vegetal y el abandono de las tierras de cultivo, han sido reconocidas como un factor de gran importancia en la mejora de las condiciones de las garrapatas y sus hospedadores, lo que puede condicionar un aumento de las tasas de contacto entre humanos y garrapatas infectadas con el VFHCC (26–28).

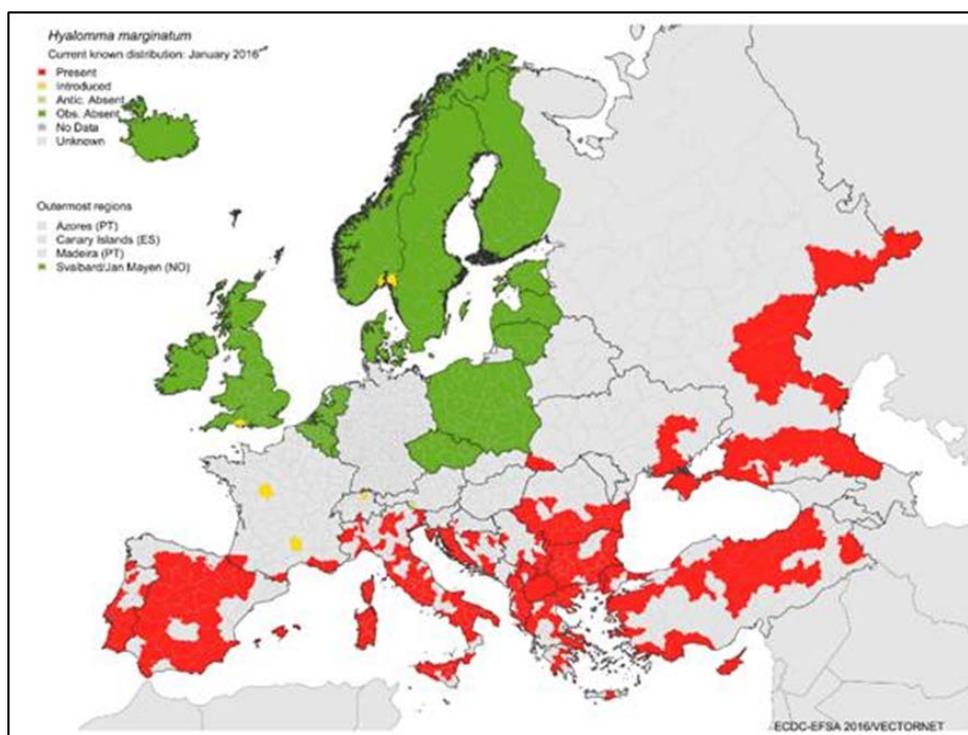
La **cantidad de vapor agua en la atmósfera** es la variable de mayor importancia en la supervivencia de la garrapata. En este caso, la disminución de vapor de agua (aumento del déficit de saturación) reduciría considerablemente la viabilidad de las fases en desarrollo. Un ligero cambio climático podría cambiar el período estacional de transmisión y desplazar la distribución hacia zonas más septentrionales (29).

La **distribución geográfica** de la FHCC coincide con la de las garrapatas del género *Hyalomma*. La especie más estudiada de este género es *H. marginatum*, el

principal vector de la enfermedad en Europa. Esta especie se ha encontrado 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) (30).

También se ha detectado *H. marginatum* de forma esporádica en animales, aves migratorias y humanos en Alemania (31), Hungría (32), Rusia (33), y Reino Unido (33), sin existir en estos lugares poblaciones establecidas del vector.

Figura 1. Distribución de *H. marginatum* en Europa. Fuente: ECDC, julio 2016:



2.4 LA ENFERMEDAD EN HUMANOS

Manifestaciones clínicas

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 (36). La enfermedad evoluciona en cuatro fases (37):

- Período de incubación**, con una duración de entre 3 y 7 días, dependiendo de la carga viral y la vía de exposición. La duración del periodo de incubación depende de 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 (38).

- **Período prehemorrágico**, en el que los síntomas habituales son fiebre, cefalea, mialgias y mareos y tiene una duración de unos 4-5 días. En este período también se puede presentar diarrea, náuseas o vómitos, así como 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 alta tasa de letalidad que suele situarse 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% (14). En los casos de mala evolución, la muerte sobreviene generalmente durante la segunda semana. Entre los pacientes que se recuperan, la mejoría suele comenzar al noveno o décimo día tras la aparición de la enfermedad (38).

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* (16). También existe la posibilidad de que el hombre se infecte de forma directa durante el sacrificio y desollado de animales virémicos. Por ello, la mayoría de los casos se han dado en personas relacionadas con la industria ganadera, en trabajadores agrícolas, trabajadores de mataderos, cazadores y veterinarios (39).

Puede haber transmisión entre seres humanos en casos de contacto estrecho con sangre, secreciones, órganos u otros fluidos corporales de personas infectadas. La transmisión nosocomial se ha demostrado en algunos brotes estudiados. Los trabajadores sanitarios, sin las condiciones de protección adecuadas, presentan un alto riesgo de contagio, durante la atención a los enfermos con formas hemorrágicas, por contacto directo con sangre y/o por aerosolización de fluidos contaminados de pacientes infectados en estadios avanzados de la enfermedad (17,40–51).

Recientemente se han descrito casos puntuales de transmisión sexual de la enfermedad (18,52). Asimismo, dos estudios de 57 y 116 contactos indican que existe un bajo riesgo de transmisión a contactos familiares estrechos (0-2%) (53,54).

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 (55). Tampoco se ha descrito la incidencia de 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 (56).

Diagnóstico

Con relación a las pruebas de laboratorio es frecuente la trombocitopenia y leucopenia, aumento de las transaminasas, LDH y CK, alteración en la coagulación, disminución del fibrinógeno y aumento de los productos de degradación de la fibrina (57).

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) (58).

El virus es considerado un agente tipo IV que ha de ser manipulado en las condiciones de bioseguridad adecuadas (59).

Tratamiento

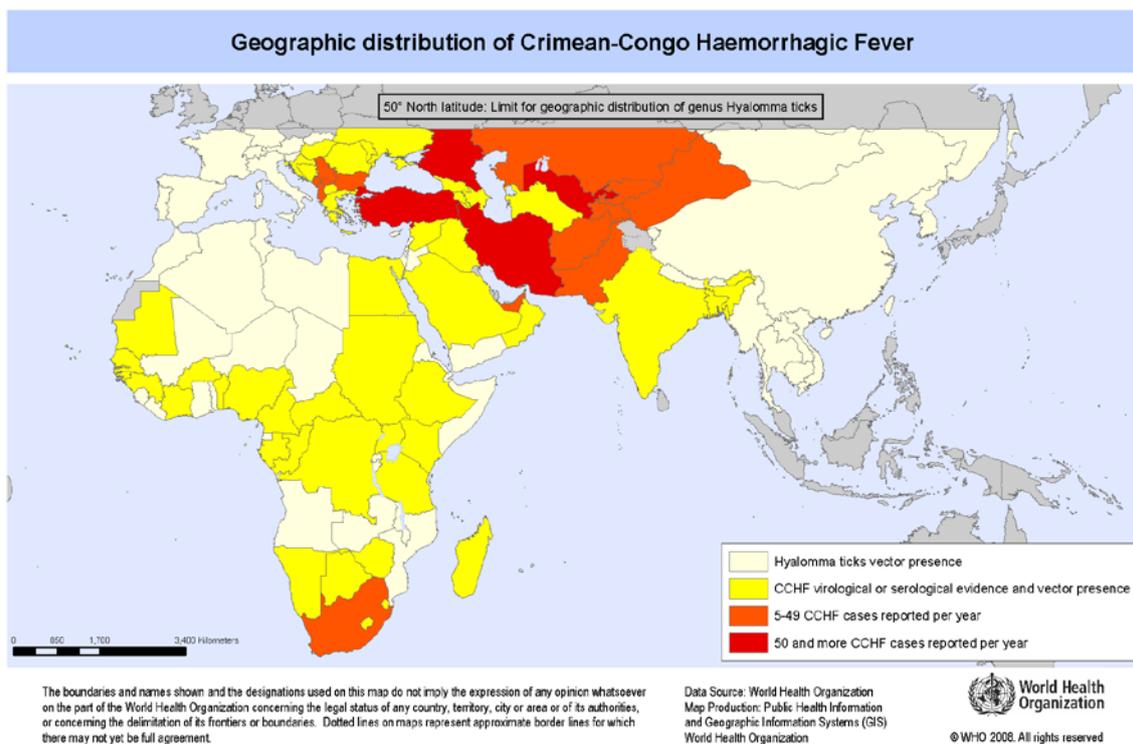
El tratamiento de soporte es la pieza básica en el manejo de estos pacientes. Esto incluye transfusión de plaquetas, plasma fresco congelado y hematíes (60). La ribavirina es el principal tratamiento disponible aunque no hay ensayos clínicos que demuestren su eficacia, que sólo se ha demostrado en estudios observacionales. En los últimos años se ha postulado asimismo la eficacia del favipiravir, aunque todavía se encuentra en estudio (38,61).

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 su uso no está aprobado (24).

2.5 DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LA ENFERMEDAD

La Fiebre Hemorrágica por virus 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. (28) El último mapa de distribución de la fiebre de Crimea-Congo fue publicado por la OMS en 2008 (Figura 2).

Figura 2. Distribución geográfica de la fiebre de Crimea-Congo. 2008. Fuente: OMS.



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, Tadjikistán, Turkmenistán y Uzbekistán (24,62).

La FHCC es una enfermedad endémica en la Región de los Balcanes. Bulgaria notifica unos 5-10 casos al año. Entre el periodo 1953-2008 fueron diagnosticados en Bulgaria más de 1.500 casos (63) y en los últimos años se han notificado 6 casos en 2010, 4 en 2011, 5 en 2012 y 8 en 2013 (64); 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 (65). Por otra parte, el Reino Unido en 2012 y 2014 notificó dos casos importados de la región de los Balcanes. El primero de ellos se trataba de un sujeto procedente de Kabul (Afganistán), que llegó a Londres vía Dubái (66). El segundo fue un caso que probablemente se había infectado en Bulgaria (67).. Además, en Alemania en 2009, se produjeron dos casos de infección nosocomial a partir de un soldado estadounidense que trabajaba en Afganistán (48).

Turquía es el país más afectado de la región y epicentro de la enfermedad 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 (68). 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 (28). Entre 2002 y 2015 se han notificado en Turquía más de 9500 casos de enfermedad, con una tasa de

letalidad de alrededor del 5% (42,69). En la región del Mármara, se han detectado anticuerpos frente al VFHCC en un 66% de las cabras domésticas. (70). 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 (71). En esta población se encontró una tasa de seropositividad del 12, 8%, lo cual podría indicar que en un elevado porcentaje las infecciones serían subclínicas (72).

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 (73,74).

En el territorio de Kosovo, el primer caso humano data de 1954 y desde entonces todos los años se notifican casos (75). 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) (24).

En Albania, el primer caso humano se describe en 1986. Desde el año 2001 al 2006 se notifican una media de 10 casos al año, 5 de los cuales son confirmados. Las zonas más afectadas son Kukës y Has, en la zona Noreste del país (76).

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, Dagestan 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 (1,24).

Los primeros casos notificados en África datan de los años 50 en República Democrática del Congo y Uganda con 2 y 12 casos respectivamente y una tasa de letalidad, en el caso de Uganda, de un 8%. 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 tras los estudios realizados en humanos, ovejas y garrapatas (77). 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 (78). A comienzos de 2011 se detectó el primer caso de FHCC en la India en un brote nosocomial relacionado con Pakistán (79).

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 (80). Además, en las últimas décadas han sido documentados brotes de FHCC en otros países de Oriente Medio como son Afganistán, Iraq, Kuwait, Omán, Pakistán, Arabia Saudí, Emiratos Árabes Unidos (19,57,80,81).

3. SITUACIÓN EN ESPAÑA

3.1 PRESENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LOS VECTORES

En España, las formas inmaduras de la garrapata *H. marginatum* se han encontrado en varias especies de aves y las formas adultas en vacas, burros, zorros, jabalíes y liebres. Se estima que esta especie estaría distribuida por toda la cuenca mediterránea si se mantuviera la tendencia climática actual. En España está distribuida fundamentalmente por la meseta central, siendo menos abundante en el norte de la península (82,83).

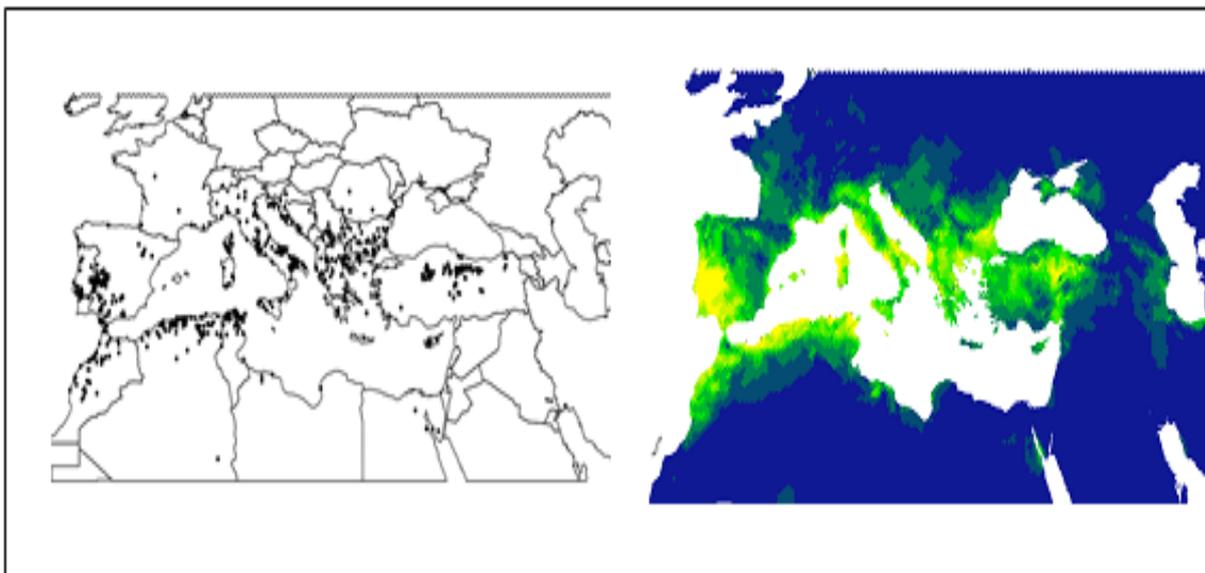
Sin embargo, en los estudios realizados en España, el VFHCC sólo ha sido detectado en garrapatas de la especie *Hyalomma lusitanicum*, cuyo hábitat se restringe a zonas con abundancia de conejos de la cuenca mediterránea, especialmente sur de Portugal, sur de Italia, norte de Marruecos, Menorca y Sicilia. En España, hasta donde se conoce, *H. lusitanicum* se restringe a las zonas centro y suroeste siendo común en Extremadura y en el occidente de Andalucía. La garrapata *H. lusitanicum* no parasita a las aves y no es frecuente que pique a personas. Es sin embargo importante señalar que esta garrapata comparte zonas de hábitat y hospedadores con la *H. marginatum* (82).

En nuestro medio, la garrapata *H. marginatum* es más prevalente en los meses de abril-junio, mientras que *H. lusitanicum* se detecta más frecuentemente en la temporada más fría de octubre-diciembre. Los inviernos suaves contribuyen a la supervivencia de las garrapatas infectadas, lo que favorecería la persistencia del virus (84).

En la figura3 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. Fuente: Estrada et al.



Interpretación de la figura: en el texto

*Esta figura ha sido obtenida a partir de datos de clima históricos y no es de alta resolución.

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 en garrapatas capturadas en 2010 en la provincia de Cáceres. El ARN de las 117 garrapatas adultas capturadas fue distribuido en 12 lotes de los cuales dos resultaron positivos para VFHCC. 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 III (43,85).

En el genogrupo 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 genogrupo 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 de las garrapatas que se alimentan sobre ganado.

Es la primera vez que se encuentra el virus en esta garrapata, 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 necesario destacar que se muestreó y analizó un número mucho menor de *H. marginatum* que de *H. lusitanicum*.

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 diagnóstico 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., *Hyalomma lusitanicum* y *Hyalomma 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 que la secuencia genética analizada de 23 de las 24 muestras era idéntica. Las 24 secuencias muestran homología con el genogrupo III. En España se distinguen por tanto 2 variantes genéticas dentro del genogrupo III. 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. El estudio de la secuencia genética de estas últimas está en proceso. La fuente de captura de estas garrapatas infectadas fueron ciervo, zorro y bovino (86,87).

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. Este programa colabora con el Centro de Investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR) que en 2014 estudió la presencia del virus de la FHCC en *Hyalomma marginatum* obtenidos en bovinos en matadero. Se estudiaron 231 ejemplares de *Hyalomma 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 virus de la FHCC en todas las muestras (88).

El 1 de septiembre el Centro Nacional de Microbiología confirmó el virus de Crimea-Congo en 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 en un municipio de la provincia de Ávila¹ y haber encontrado una garrapata en su piel sin signos aparentes de adhesión. El segundo caso se produjo en una trabajadora sanitaria de 50 años que atendió al caso primario durante su estancia en UCI y desarrolló síntomas el día 27 de agosto.

¹ Probable exposición en el municipio de Villarejo del Valle de Ávila.

Sólo conocemos la secuencia de un fragmento del genoma de las cepas españolas por lo que se requiere el análisis de la secuencia completa del virus circulante en nuestro país para poder determinar con mayor exactitud su clasificación genética e intentar inferir propiedades fenotípicas tales como su virulencia. Este trabajo está en desarrollo.

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 la de la variante detectada en 23 de las 24 garrapatas positivas. Por lo tanto el virus se clasifica dentro del grupo genético III, Sudáfrica y África Occidental.

En un estudio serológico realizado en el CIBIR a pacientes en riesgo o picados por garrapatas en la zona en donde se encontró por primera vez el virus en Cáceres no se ha detectado la presencia de anticuerpos frente al VFHCC (89). Sin embargo, en los años 80 se habían encontrado anticuerpos de FHCC en los sueros de dos individuos en el sur de Portugal (90).

4. EVALUACIÓN DEL RIESGO PARA ESPAÑA

El 1 de septiembre de 2016 se ha confirmado el primer caso autóctono de FHCC en España que ha dado lugar a un caso secundario en una trabajadora sanitaria. Este caso supone también el primer caso autóctono detectado en Europa Occidental.

En Europa, la FHCC es endémica en la región de los Balcanes, que regularmente notifica un pequeño número de casos (entre 4 y 8 casos anuales en los últimos años). Grecia notificó también un caso autóctono en 2008. En la región europea de la OMS Turquía es el país más afectado con más de 9000 casos notificados entre 2002 y 2014 y más de 700 casos en 2015.

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 (81). 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 (20,26). 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 requiere, por un lado, la presencia del animal que actúa como hospedador, amplificador y definitivo, así como 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. 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.

La entrada de virus en un territorio puede deberse a la introducción de aves migratorias infectadas o portadoras de garrapatas infectadas o estar en relación con el movimiento de ganado infectado o portador de garrapatas infectadas entre distintas zonas.

En España estos elementos, vectores competentes y hospedadores que puedan amplificar el ciclo, están presentes en una parte importante del territorio. 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. Esta hipótesis se ha reforzado tras el hallazgo de garrapatas *H. marginatum* recogidas sobre aves migratorias en Marruecos que presentaban la misma secuencia genética de VFHCC que las encontradas en 2010 en nuestro país (4,85).

En España, no hay mucha información acerca de la presencia de anticuerpos ni de virus de la FHCC en los hospedadores ni en garrapatas. Como se ha descrito anteriormente, sólo ha sido detectado durante varios años 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 ser picado por una garrapata en un pueblo de Ávila² hace suponer que en esta zona está circulando el virus, habiéndose instaurado posiblemente un ciclo cerrado entre garrapatas y hospedadores.

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 en garrapatas desde 2010 tiene gran afinidad con las que circulan en el Norte de África y es distinta a las que circulan en Europa. Sin embargo, los datos de los que disponemos hacen pensar que además se ha establecido un ciclo cerrado en algunas zonas del oeste de la península. El hecho de que la garrapata *H. lusitanicum*, único vector en el que por el momento se ha detectado el virus, no sea un parásito habitual de las aves, apoyaría este supuesto. La presencia del virus en la zona de Ávila donde se infectó el caso autóctono podría explicarse también por movimientos de animales portadores de garrapatas infectadas desde Cáceres.

² Probable exposición en Villerejo del Valle en Ávila.

Por otro lado, el que únicamente se haya detectado el virus de la FHCC en garrapatas *H. lusitanicum*, mucho menos extendida en España que *H. marginatum*, se explica porque la recogida de estas garrapatas se ha producido en los meses de temporada de caza y en este periodo abunda más este tipo de garrapata que la *H. marginatum*. Esto pone en evidencia la necesidad de hacer estudios más amplios y en diferentes periodos para determinar de forma más precisa la implicación de estos vectores en la transmisión de la FHCC en nuestro medio.

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 como los ganaderos, 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 se puede reducir considerablemente utilizando las medidas adecuadas de protección.

Además, es posible 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. Las hemorragias son una fuente importante de exposición para las demás personas, en particular familiares del enfermo y personal sanitario. Sin embargo una vez establecidas las medidas de contención adecuadas (aislamiento del paciente, empleo de equipo personal de protección) se controla el riesgo de transmisión. Por lo tanto, con una intervención eficaz en el manejo de los casos el impacto de la enfermedad en humanos sería bajo.

En términos de morbi-mortalidad, el impacto de la infección por el virus de la FHCC, 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. Ante la aparición de casos, nuestro país dispone de los medios adecuados para el correcto aislamiento y manejo siendo fundamental la detección precoz para minimizar el riesgo de aparición de casos secundarios.

Los dos casos detectados en España en septiembre no suponen un riesgo de salud pública ya que todos los contactos han sido identificados y seguidos y la enferma permanece ingresada en una unidad de alto aislamiento donde se están aplicando las medidas de protección necesarias.

Aunque como se ha planteado, es necesario realizar mayores estudios sobre este virus, **en este momento el riesgo de aparición de casos de enfermedad Crimea-Congo para nuestro país se considera que continúa siendo bajo.**

5. CONCLUSIONES

- La fiebre hemorrágica Crimea-Congo es una enfermedad endémica en muchos países de la Europa, África, Asia y Oriente Medio.
- En España, el principal vector implicado en la transmisión del virus de la FHCC 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 por sangre o tejido de animales infectados.
- Existe también riesgo de transmisión de persona a persona por contacto directo a través de la exposición de la piel o membranas mucosas a sangre, líquidos corporales y tejidos de pacientes afectados.
- En España, se han obtenido resultado positivos para el virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo exclusivamente en garrapatas *H. lusitanicum* recolectadas en 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 ejemplares puntuales 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.
- La aparición de un caso humano autóctono de FHCC en España pone en evidencia la necesidad de estudiar la presencia del virus en el vector y en los animales hospedadores implicados, especialmente en las zonas de riesgo identificadas.
- La detección de un caso humano por transmisión nosocomial pone de manifiesto la importancia de la detección precoz y la necesidad de implementar las medidas de prevención y control adecuadas en la atención de 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 de la circulación 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.
- Informar a los profesionales sanitarios sobre esta enfermedad de forma que pueda realizarse un diagnóstico 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.
- Reforzar la vigilancia entomológica de las especies de garrapatas potencialmente vectores para determinar el grado de circulación del virus. Valorar la necesidad de realizar estudios para determinar la exposición al virus en los animales hospedadores.
- 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.
- 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.
- 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. 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.
13. 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.

14. 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).
15. 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.
16. Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. *J Med Entomol.* 1979 May 22;15(4).
17. 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.
18. 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.
19. Zavitsanou A, Babatsikou F, Koutis C. Crimean-Congo hemorrhagic fever: an emerging tick-borne disease. *Health Science Journal.* 2009;3(1).
20. 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.
21. 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;
22. Anderson JF. The natural history of ticks. *Med Clin North Am.* 2002;86(2):205–18.
23. 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.
24. ECDC Meeting Report. Consultation on Crimean-Congo haemorrhagic fever prevention and control. Stockholm; 2008.
25. 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.
26. 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.
27. EFSA. Scientific opinion on the role of tick vectors in the epidemiology of Crimean Congo hemorrhagic fever in Eurasia. *EFSA J.*; 2010.
28. 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.

29. Estrada-Peña A, Ayllón N, De la Fuente J. Impact of climate trends on tick-borne pathogen transmission. *Front Physiol.* 2012;3:64.
30. ECDC. *Hyalomma marginatum* [Internet]. 2016. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/vectors/ticks/Pages/hyalomma-marginatum.aspx#sthash.cHcspVJX.dpuf>
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Kilinc C, Guckan R, Capraz M, Varol K, Zengin E, Mengelöglü 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.
38. WHO. Fièvre hémorragique de Crimée-Congo [Internet]. 2013. Available from: OMS...<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs208/en/>
39. 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).
40. 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.
41. Yildirmak T, Tulek N, Bulut C. Crimean-Congo haemorrhagic fever: transmission to visitors and healthcare workers. *Infection.* 2016 Jul 6;
42. 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).
43. 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).

44. 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.
45. Ftika L, Maltezou HC. Viral haemorrhagic fevers in healthcare settings. *J. Hosp. Infect.* 2013 Mar;83(3):185–92.
46. 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.
47. 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.
48. 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).
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. Ergonul O, Battal I. Potential sexual transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever infection. *Jpn J Infect Dis.* 2014;67(2):137–8.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. ECDC. Rapid Risk Assessment. Crimean-Congo haemorrhagic fever in Spain [Internet]. 2016. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/crimean-congo-haemorrhagic-fever-spain-risk-assessment.pdf>

57. Ergonul O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis.* 2006 Apr;6(4):203–14.
58. 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).
59. 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).
60. Leblebicioglu H, Bodur H, Dokuzoguz B, Elaldi N, Guner R, Koksali 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.
61. 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.
62. ECDC. ECDC Epidemiological annual report 2016 [Internet]. 2016. Available from: 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
63. Papa A, Christova I, Papadimitriou E, Antoniadis A. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Bulgaria. *Emerg Infect Dis.* 2004 Aug;10(8):1465–7.
64. ECDC. ECDC Epidemiological annual report 2014. 2014.
65. 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.
66. 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).
67. 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).
68. 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.
69. ECDC. Communicable diseases threats report. Week 35, 28 August-3 September. [Internet]. 2016. Available from: http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1568
70. 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.

71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. EpiSouth. Epidemiology of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus: Albania, Bulgaria, Greece, Islamic Republic of Iran, Kosovo, Russian Federation, Turkey. 2008.
77. 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.
78. 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.
79. Mishra AC, Mehta M, Mourya DT, Gandhi S. Crimean-Congo haemorrhagic fever in India. *Lancet.* 2011 Jul 23;378(9788).
80. 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.
81. 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).
82. Barandika JF, Olmeda SA, Casado-Nistal MA, Hurtado A, Juste RA, Valcárcel F, et al. Differences in questing tick species distribution between Atlantic and continental climate regions in Spain. *J. Med. Entomol.* 2011 Jan;48(1):13–9.
83. Toledo A, Olmeda AS, Escudero R, Jado I, Valcárcel F, Casado-Nistal MA, et al. Tick-borne zoonotic bacteria in ticks collected from central Spain. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2009 Jul;81(1):67–74.
84. Estrada-Pena A, Ayllon N, De la Fuente J. Impact of climate trends on tick-borne pathogen transmission. *Front Physiol.* 2012;3.

85. 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.
86. Negrodo A, Lasala F, Ramírez de Arellano E, Fernández MD, Luque JM, Habela MA, Estrada Peña A, Tenorio A. Vigilancia Molecular del virus de Crimea-Congo en España". XII Congreso Nacional de Virología. Burgos, Castilla y León, España; 2013.
87. Negrodo A, Lasala F, Ramírez de Arellano E, Fernández MD, Luque JM, Habela MA, Estrada Peña A, Tenorio A. Genetic Survey of Crimean-Congo Hemorrhagic fever virus in ticks from Spain in 2011. 5th European Congress of Virology. Lyon, Francia; 2013.
88. Junta de Castilla y León. Programa de prevención y control de enfermedades transmitidas por garrapatas [Internet]. Available from: <http://www.saludcastillayleon.es/ciudadanos/en/sanidadambiental/enfermedades-transmitidas-garrapatas>
89. Santibáñez, S., Muñoz-Sanz, A., Palomar, A.M., Portillo, A., García-Álvarez, L., Márquez, F.J., Eiros, J.M., Oteo, J.A. Estudio serológico del virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo en Cáceres. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2014;33(Especial congreso 1):416.
90. Filipe AR, Calisher CH, Lazuick J. Antibodies to Congo-Crimean haemorrhagic fever, Dhori, Thogoto and Bhanja viruses in southern Portugal. *Acta Virol.* 1985 Jul;29(4):324–8.