

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

**Julio 2019**

## INFORME DE SITUACIÓN. RIESGO DE FHCC EN ESPAÑA.

**Fecha del informe:** 12 de julio de 2019

*Versión anterior:* 11 de abril de 2017

### DEFINICIÓN DEL PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA Y JUSTIFICACIÓN:

La fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (FHCC) es una de las enfermedades transmitidas por garrapatas con mayor extensión a nivel mundial. Se considera una enfermedad emergente en algunos países de Europa.

España es un país con riesgo de circulación del virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (VFHCC) debido principalmente a su proximidad geográfica con África, a que es lugar de tránsito obligado de aves migratorias procedentes de zonas endémicas, a la amplia presencia del vector responsable de la transmisión y a las condiciones climáticas, similares a otras zonas donde se ha evidenciado la circulación de este virus.

En España, en 2010 se detectó por primera vez la presencia del VFHCC en garrapatas capturadas en la provincia de Cáceres, y en 2016 se identificaron los primeros casos en humanos. Desde entonces, se ha confirmado la presencia del virus en garrapatas del género *Hyalomma*, capturadas sobre animales silvestres y sobre vegetación, en las comunidades autónomas de Extremadura, Castilla-La Mancha, Castilla y León, Madrid y Andalucía. Además, durante 2018 se han realizado estudios sobre animales que en estas cinco comunidades autónomas han detectado serologías positivas tanto en animales silvestres como en domésticos en todas las comarcas estudiadas.

Estos hallazgos han puesto en evidencia la circulación del VFHCC en España y se ha considerado pertinente hacer una actualización de situación y de la evaluación del riesgo de FHCC para España cuya última versión fue realizada en abril de 2017. 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 España.

## INFORME DE SITUACIÓN. RIESGO DE FHCC EN ESPAÑA.

Este informe ha sido elaborado por:

**M<sup>a</sup> José Sierra, Lucía García San Miguel, Marta García, Beatriz Vila, Berta Suárez, Susana Monge, Sonia Fernández, Rocío Palmera, Jesús Pérez y Fernando Simón.**

Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES).

Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación.

Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social

**Luis J. Romero y Elena García Villacieros.**

Subdirección General de Sanidad e Higiene Animal y Trazabilidad.

Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria. Ministerio de Agricultura, Alimentación y Pesca.

**Agustín Estrada-Peña.**

Departamento de Parasitología. Facultad de Medicina Veterinaria.

Universidad de Zaragoza

**María Paz Sánchez-Seco, Ana Isabel Negro y Fernando de Ory.**

Laboratorio de arbovirus y enfermedades víricas importadas.

Centro Nacional de Microbiología. ISCIII. Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades

**Ricardo Molina, Maribel Jiménez.**

Laboratorio de Entomología Médica.

Centro Nacional de Microbiología. ISCIII. Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades

**Beatriz Fernández.**

Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII. Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades.

Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)

**Jose Antonio Oteo y Arantza Portillo.**

Departamento de Enfermedades Infecciosas. Centro de Rickettsiosis y Enfermedades Transmitidas por Artrópodos Vectores. 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)

## INFORME DE SITUACIÓN. RIESGO DE FHCC EN ESPAÑA.

### Participantes de las CCAA en los estudios realizados:

#### Andalucía

Jesus Peinado Álvarez. SG de Protección de la Salud. Dirección General de Salud Pública y Ordenación Farmacéutica. Consejería de Salud.

#### Castilla-La Mancha

Pilar Peces Jiménez. Servicio de Epidemiología. Dirección General de Salud Pública y Consumo. Consejería de Sanidad

Fátima Rodríguez García. Servicio de Higiene de los Alimentos. Dirección General de Salud Pública y Consumo. Consejería de Sanidad.

Francisco Ruiz-Fons Instituto Regional de Estudios Cienéticos. CSIC. UCLM

#### Castilla y León

Rufino Álamo Sanz. Servicio de Información de Salud Pública. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad

#### Extremadura:

Julián Mauro Ramos Aceitero. SG de Epidemiología. Dirección General de Salud Pública. Servicio Extremeño de Salud.

Julio Álvarez Córdoba. Coordinador de Salud Pública. Dirección de Salud del Área de Badajoz. Servicio Extremeño de Salud.

#### Madrid

Fernando Fúster Lorán, Eloy Marino y Ana Junco. SG de Sanidad Ambiental. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad.

María Ordobás. SG de Epidemiología. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad.

#### Referencia sugerida:

Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Informe de situación y evaluación del riesgo de transmisión del virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo en España. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Julio 2019.

## INFORME DE SITUACIÓN. RIESGO DE FHCC EN ESPAÑA.

### ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| 1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA FIEBRE HEMORRÁGICA CRIMEA-CONGO.....        | 8  |
| 1.1 EL VIRUS.....  | 8  |
| 1.2 CICLO BIOLÓGICO .....  | 8  |
| 1.3 EL VECTOR .....  | 9  |
| 1.4 LA ENFERMEDAD EN HUMANOS .....                                 | 12 |
| 1.5 DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LA ENFERMEDAD .....                 | 14 |
| 2. SITUACIÓN EN ESPAÑA .....                                       | 18 |
| 2.1 PRESENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LOS VECTORES .....              | 18 |
| 2.2 PRESENCIA Y CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS .....                    | 20 |
| 2.2.1 Situación hasta el año 2016.....                             | 20 |
| 2.2.3 Estudios realizados tras la detección de casos humanos ..... | 22 |
| 3. EVALUACIÓN DEL RIESGO PARA ESPAÑA.....                          | 28 |
| 4. CONCLUSIONES .....  | 30 |
| 5. RECOMENDACIONES .....   | 31 |
| 6. BIBLIOGRAFÍA .....  | 32 |

## 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 por el contacto directo con secreciones o fluidos de un hospedador animal infectado durante la fase aguda. Puede haber transmisión de persona a persona por contacto directo con sangre, secreciones, fluidos corporales o aerosoles de individuos infectados o con objetos inanimados contaminados, que ocurre con mayor frecuencia en personal sanitario. También se han descrito algunos casos de transmisión vertical.

En los últimos años se han producido en Europa brotes de esta enfermedad en Turquía y en países de los Balcanes. Es importante conocer cuáles son las áreas geográficas en las que existe riesgo de transmisión y cómo influyen algunos 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 por primera vez en España la detección de un caso humano infectado tras la exposición a garrapatas, posiblemente en la provincia de Ávila, y de un segundo caso en personal sanitario como consecuencia del contacto estrecho con el primero durante su ingreso hospitalario. En agosto de 2018 se detectó el tercer caso confirmado de FHCC en un hombre de 74 años que había participado en actividades cinegéticas en la provincia de Badajoz. En 2019, en el contexto de un estudio de investigación de la Universidad de Salamanca, se identificó de forma retrospectiva otro caso que había estado ingresado en agosto de 2018.

Desde el año 2010 se había hallado de forma repetida el VFHCC en garrapatas capturadas en una comarca de Extremadura. Posteriormente, en los estudios realizados tras la detección de los primeros casos humanos en 2016 también se detectaron garrapatas positivas a VFHCC en comarcas pertenecientes a Extremadura, Castilla-La Mancha, Castilla y León, Madrid y Andalucía. Todas las garrapatas positivas se capturaron sobre animales silvestres, fundamentalmente ciervos, y de vegetación. No se detectó ninguna garrapata positiva entre las capturadas en animales domésticos.

Durante el año 2018 se llevó a cabo un estudio serológico en animales domésticos y silvestres de las cinco comunidades autónomas en las que se habían estudiado garrapatas. La prevalencia de infección en animales silvestres/domésticos detectada fue 69,5%/15,8% en aquellas comarcas donde se conocía la existencia de garrapatas *Hyalomma* infectadas, 25,7%/3,7% en las comarcas que tenían presencia de garrapatas de este género libres de virus, y 2,7%/6,7% en las comarcas donde no se habían identificado garrapatas.

Estos hallazgos indican que el VFHCC circula en España en más regiones de las que se sospechaba inicialmente, por lo que su extensión es mayor de la esperada. Esto pone 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.

Con la información disponible en este momento, no puede descartarse la aparición de nuevos casos humanos de forma esporádica. Por ello, es importante informar sobre las medidas a adoptar para evitar la picadura de garrapatas en las áreas con presencia de *Hyalomma*, especialmente en aquellas donde se ha detectado la presencia o circulación del virus. Estas recomendaciones deben ir dirigidas a las personas que residen o visitan estas áreas, de forma especial 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 el 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.

El riesgo de que se produzcan más casos esporádicos de transmisión del VFHCC en España es moderado en zonas donde hay presencia de garrapatas del género *Hyalomma* y especialmente en la población con una mayor exposición a sus picaduras que resida o frecuente dichas zonas. El impacto de la enfermedad se considera bajo dado que aunque pueda ser una enfermedad grave el número de personas afectadas no sería elevado y se dispone de medios adecuados de aislamiento y control de los casos.

## 1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA FIEBRE HEMORRÁGICA DE 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 Belga (actual República Democrática del Congo) en 1956 era idéntico al virus aislado en Crimea (1).

### 1.1 EL VIRUS

El virus de la FHCC pertenece al género *Orthonairovirus*, de la familia *Nairoviridae*. 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. Este fenómeno contribuye a la gran variabilidad genética presentada por este virus y puede tener consecuencias patogénicas y epidemiológicas (2).

En la década de 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 hasta un 20%, 31% y 23% en los nucleótidos de los segmentos S, M y L respectivamente (2).

El segmento L codifica la RNA polimerasa, el M codifica un precursor de la glicoproteína y el segmento S codifica la proteína de la nucleocápside. Atendiendo al segmento S del genoma hay ocho grupos genéticos principales del virus: 2 en Asia, 3 en África y 3 en Europa (3).

Esta forma de agrupación demuestra que las diferentes cepas del VFHCC se mueven a través de largas distancias geográficas, ya que cepas de un mismo linaje pueden aparecer en Sudáfrica y África Occidental o bien, en China e Iraq. También a la inversa, se detectan linajes genéticos diferentes en una misma área geográfica. Este movimiento de los diversos tipos de grupos genéticos por varios territorios geográficos puede estar en relación con la gran movilidad geográfica de las aves migratorias portadoras de garrapatas infectadas y el comercio entre países de ganado infectado o portador de garrapatas infectadas (4,5).

### 1.2 CICLO BIOLÓGICO

El ciclo del agente en la naturaleza se mantiene mediante la circulación garrapata-vertebrado-garrapata. Para que el virus se establezca en una zona deben coexistir vertebrados susceptibles de infectarse con niveles de viremia suficientes para transmitirlo y garrapatas con competencia vectorial.

Las garrapatas del género *Hyalomma* son, a la vez, reservorio y vector del virus al poder transmitirlo toda su vida y a su descendencia. El grado de asociación es tal que la distribución geográfica de la infección coincide con la de la población de este género de garrapatas. La circulación del virus se mantiene entre las formas inmaduras del vector y los pequeños



vertebrados de los que se alimentan (liebres, erizos, ratones), que actúan como hospedadores amplificadores. Una vez infectada, la garrapata puede transmitir el agente toda su vida, principalmente al alimentarse como adultos sobre ungulados (cabras, ovejas, caballos, cerdos, camellos o burros) (1). 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% (6-8).

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 mediante el movimiento de ganado con formas adultas. En las aves la viremia es muy rara, aunque en condiciones experimentales se ha demostrado la seroconversión y la transmisión del VFHCC de aves a garrapatas (9,10). Como excepción, las avestruces pueden tener viremias asintomáticas de hasta 4 días y han llegado a producir brotes en trabajadores de mataderos (11,12).

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, 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 (13).

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 (14). La entrada del agente en un territorio nuevo se puede producir por la introducción de garrapatas infectadas a la zona, ya sea mediante aves migratorias portadoras o por el movimiento de ganado infestado. La primera hipótesis se apoya en el hecho de encontrar virus similares en diferentes localizaciones y virus diferentes en localizaciones próximas (5,14,15).

La emergencia de esta enfermedad en el sur y este de Europa se atribuye a cambios climáticos y ecológicos, amplificados por factores antropogénicos. La modificación del uso del suelo, las prácticas agrícolas, la caza o los desplazamientos del ganado tienen un impacto directo en la población de garrapatas y sus hospedadores (16). Concretamente, los cambios se han relacionado con la proliferación de liebres y conejos en campos de uso agrícola abandonados y el consiguiente aumento de la población de garrapatas que los parasitan (17,18). Este aumento en la población de hospedadores y garrapatas perfectamente adaptados a la climatología de la zona mediterránea, hace suponer que el VFHCC continuará su expansión y es posible que se diagnostiquen nuevos casos de enfermedad en los próximos años.

### **1.3 EL VECTOR**

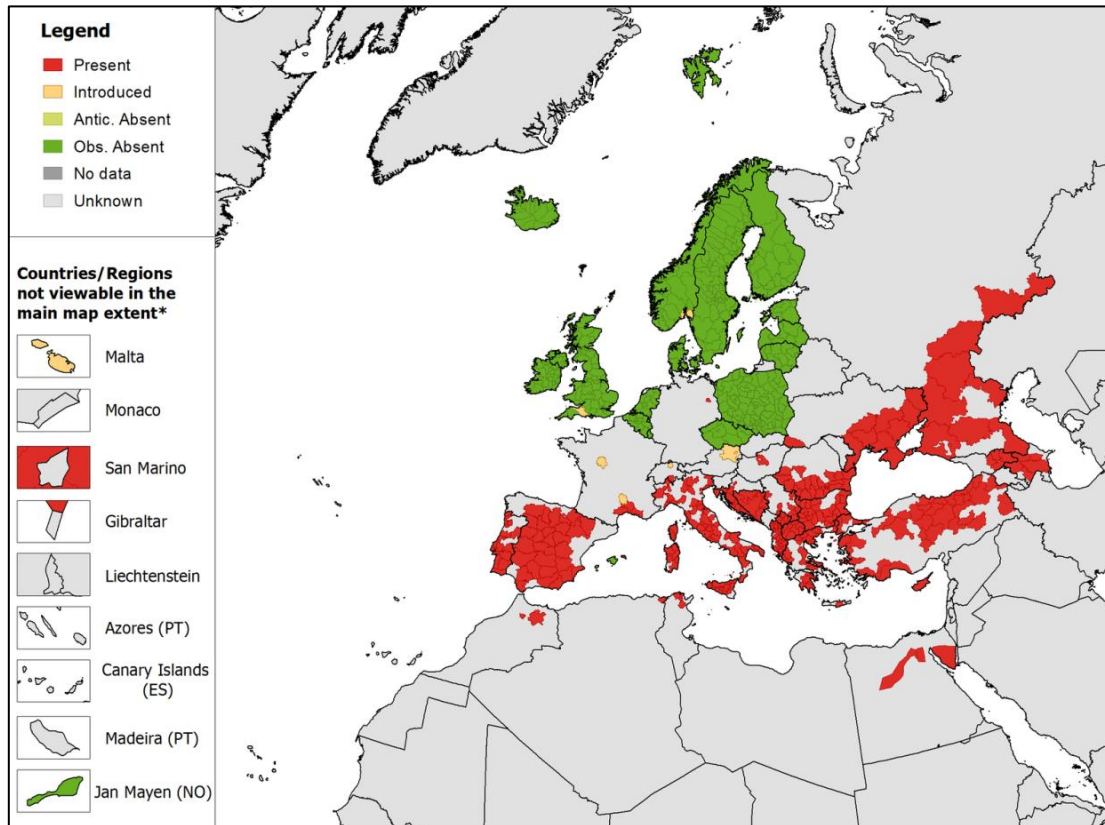
Los estudios epidemiológicos basados en los casos de infección por VFHCC en humanos y los estudios serológicos indican que las garrapatas del género *Hyalomma* son los vectores más eficientes de esta enfermedad (19). La aparición de casos de FHCC en Europa, Asia y África coincide, en general, con la distribución de la garrapata *Hyalomma*, principalmente *H. marginatum* (Figura 1) (20). 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.

Las garrapatas del género *Hyalomma* pertenecen a la familia de los ixódidos (garrapatas duras) que se alimentan sólo una vez en cada etapa de su desarrollo (larva-ninfa-adulta). El papel vectorial de este género de garrapatas en el mantenimiento del VFHCC es muy variado. Así, i) pueden infectarse al alimentarse de un animal virémico o nacer congénitamente infectadas; ii) los estadios inmaduros son capaces de transmitir el virus al alimentarse en estadios posteriores (transmisión transtadial); iii) una hembra repleta infectada puede transferir el virus a su descendencia (transmisión transovárica) (21,22); iv) las garrapatas macho son capaces de transmitir a la hembra la infección durante la cópula (transmisión sexual) (23). 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 que se alimentan en las proximidades de garrapatas infectadas, sobre la misma zona del mismo hospedador, se contagiarían sin necesidad de que exista viremia.

Aunque los principales vectores/reservorio de VFHCC, las garrapatas del género *Hyalomma*, tienen su origen en climas mediterráneos, se han introducido en otras áreas. Actualmente *H. marginatum* se considera presente en Albania, Bosnia y Herzegovina, Bulgaria, Croacia, Chipre, Francia, Grecia, Italia, Kosovo, Macedonia, Moldavia, Montenegro, Portugal, Rumania, Rusia, San Marino, Serbia, Suiza, España, Turquía y Ucrania (23, 25). También se ha detectado *H. marginatum* de forma esporádica en animales, aves migratorias y humanos en Alemania (26), Hungría (27) y Reino Unido (28) existiendo en algunos de estos lugares poblaciones establecidas del vector (Figura 1). *H. marginatum* es un parásito común de caballos en el sur de Europa, por lo que éstos podrían tener un papel relevante como portadores de garrapatas a nuevas zonas (17,29), además del papel de las aves migratorias o los movimientos de ganado.

La población de garrapatas en una zona depende de la abundancia de hospedadores susceptibles sobre los que alimentarse y las condiciones climáticas adecuadas para la supervivencia de los estadios no parásitos (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 o la humedad afectan a la biología y ecología de estos vectores, así como a la de los hospedadores o la de los reservorios naturales (31).

**Figura 1.** Distribución de *H. marginatum* en Europa, enero 2019.



Fuente: ECDC (25).

*H. marginatum* es capaz de sobrevivir, en estado de hipobiosis, dentro de un rango muy amplio de temperatura, de  $-7^{\circ}$  a  $30^{\circ}\text{C}$ . Para recuperar su actividad y alimentarse necesita temperaturas superiores a  $4-5^{\circ}\text{C}$  con valores óptimos para larvas de  $14-16^{\circ}\text{C}$  y para los adultos de entre  $22-27^{\circ}\text{C}$ . En el hemisferio norte se considera una garrapata de meses cálidos, cuya actividad depende de las condiciones ambientales de cada zona. En países como Irán, la mayor actividad vectorial 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 (20,32–34). El cambio climático, con aumento de las temperaturas, puede desplazar este periodo entre mayo y septiembre hacia meses históricamente más fríos (17,18).

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 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 (35).

Finalmente, otros factores como la fragmentación del hábitat vegetal o el abandono de las tierras de cultivo, han sido determinantes en la población de 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 (18,36,37).

## 1.4 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 infectados que presentan manifestaciones clínicas, muchos pueden presentar un cuadro febril inespecífico leve. La evolución natural de la enfermedad se puede dividir en cuatro fases (39):

- Período de incubación, con una duración de entre 3 y 7 días (rango 1 a 12), dependiendo de la carga viral y la vía de transmisión del virus. Después de la picadura de garrapata infectada, la fase de incubación es generalmente de 1 a 3 días, con un máximo de 9 días. El periodo de incubación tras el contacto con sangre o tejidos infectados es algo más largo, normalmente de 5 o 6 días, con un máximo documentado de 13 días (40).
- Período pre-hemorrágico, 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, que suele durar 2-3 días, en el que aparecerán desde petequias a equimosis en piel o mucosas y hemorragias. 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.

En los casos de mala evolución, la muerte sobreviene generalmente durante la segunda semana de enfermedad (días 5-14) a consecuencia de las hemorragias, fallo multiorgánico y shock. La tasa de letalidad es de 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). Entre las personas que se recuperan, la mejoría suele comenzar al noveno o décimo día tras la aparición de la enfermedad (40).

Se desconoce si la infección produce inmunidad frente al virus aunque no se han identificado casos de reinfección por VFHCC en la literatura (41).

### Modo de transmisión

La transmisión del virus se produce por la picadura de una garrapata infectada del género *Hyalomma* (19). 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, si bien el periodo de viremia en los animales resulta muy reducido (alrededor de una semana) (19,22). La mayoría de los casos se dan en personas relacionadas

con la industria ganadera, cardadores de lana, trabajadores agrícolas, trabajadores de mataderos, cazadores, veterinarios y personas que trabajan en estrecho contacto con la naturaleza en áreas endémicas (42). 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 (32,43–54).

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 (55,56). Tras los primeros casos detectados en España en 2016, se realizó un seguimiento de más de 400 contactos y no se detectó ningún nuevo caso (57).

El papel de la transmisión sexual es incierto, aunque recientemente se han descrito casos puntuales (23,58). 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 (59–61).

No existe una evidencia clara de casos transmitidos a partir de transfusiones o trasplantes, ni evidencia de viremia durante el periodo de incubación o el periodo anterior a la presencia de síntomas (62). 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 de patógenos en plasma y plaquetas actuales se han demostrado eficaces para la eliminación de virus envueltos como el VFHCC (63).

## **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 frecuentes en los casos de FHCC (64).

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) (65).

El virus es considerado un agente de riesgo biológico de nivel 4 que ha de ser manipulado en las condiciones de bioseguridad adecuadas (66).

## Tratamiento

El tratamiento de soporte es básico en el manejo de los casos. Esto incluye transfusión de plaquetas, plasma fresco congelado y hematíes (67). 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 en estudio (40,68).

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).

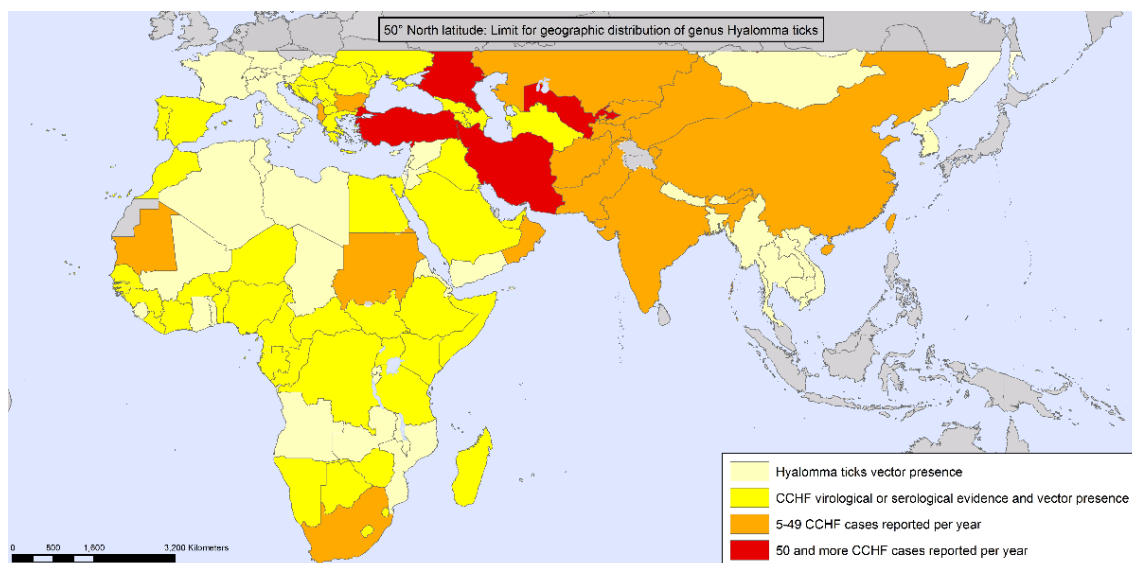
## 1.5 DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LA ENFERMEDAD

La FHCC 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 (37).

La distribución geográfica de la FHCC coincide con la de las garrapatas del género *Hyalomma*. La FHCC es una enfermedad endémica en la Región de los Balcanes. 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 Kazakstán, Tayikistán, Turkmenistán y Uzbekistán (33,69). (Figura 2).

Entre el periodo 1953-2008 se diagnosticaron en Bulgaria más de 1.500 casos (70) y en los últimos años se han notificado 6 casos en 2010, 4 en 2011, 5 en 2012 (71), 8 en 2013, 8 en 2014, 4 en 2015 y 4 en 2016 (72). 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 era una persona 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 (51).

**Figura 2.** Distribución geográfica de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, 2017 (76).



Fuente: OMS (76).

Turquía es el país más afectado de la región europea con más de 1.000 casos confirmados al año. En Turquía no se habían detectado casos hasta el año 2002, en que se identificó el primero en la región del Mar Negro (77). Sin embargo, la reocupación de tierras previamente dedicadas a la agricultura que habían sido abandonadas, aumentó la exposición a la picadura de la garrapata y, por tanto, la reemergencia de la enfermedad (37). Entre 2002 y 2015 se notificaron en Turquía más de 9.500 casos de enfermedad, con una tasa de letalidad de alrededor del 5% (45,78).

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 denunciaron casos en humanos en los siguientes 30 años. El primer caso sintomático humano diagnosticado en Grecia se confirmó en junio de 2008 en una persona que vivía en la frontera con Bulgaria (79,80). En 2018 hubo un segundo caso en un trabajador procedente de Bulgaria (81).

En el territorio de Kosovo, el primer caso humano data de 1954 y desde entonces todos los años se notifican casos (82). Desde 1995 hasta 2008 se notificaron 487 casos de los que 140 se confirmaron (28).

En Albania, el primer caso humano se describió en 1986. Desde el año 2001 al 2006 se notificaron una media de 10 casos al año. Las zonas más afectadas fueron Kukës y Has, en la zona Noreste del país (83).

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 reemergido en las regiones del Sur y Oeste de la Federación Rusa (1). 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 (28). La incidencia de la enfermedad ha ido en aumento y entre los años 1999 y 2014 se han diagnosticado 1.745 casos en la Federación Rusa con una tasa de letalidad de hasta el 4,3% (84).

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 ha sido 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 trabajaban 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 han notificado 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 ellos 534 resultaron positivos (88). Además, en las últimas décadas se han documentado brotes de FHCC en otros países de Oriente Próximo como son Afganistán, Iraq, Kuwait, Omán, Pakistán, Arabia Saudí y Emiratos Árabes Unidos (16,20,64,88).

Además de los brotes conocidos alrededor del mundo, se han realizado estudios de seroprevalencia para conocer la circulación real del virus, tanto en garrapatas, como en animales y en humanos, ya sea población general sana, o grupos de riesgo. En la tabla 1 se muestran los resultados de estudios de seroprevalencia del VFHCC realizados en diferentes países.



**Tabla 1.** Presencia de virus de la fiebre de Crimea-Congo en garrapatas y seroprevalencia (Ig G) en animales y humanos, por país.

| Garrapatas: captura; especie; (positivo %); técnica; año; referencia  | Animales: especie (seroprevalencia %); técnica; año; referencia       | Humanos: población (seroprevalencia %); técnica; año; referencia   |
|---|---|--|
| <b>Albania</b>  |   |  |
| Sobre ganado; <i>H. marginatum</i> , <i>R. sanguineus</i> y <i>R. bursa</i> ; (13,9% pools); 2007-2014; (89)                                    | Cabras (20%); ELISA; 2007-14; (90)                                    |  |
|   | Ganado (75,7%); ELISA; 2010, 2013 y 2014; (91)                        |  |
|   | Ganado bovino (88,3%); ELISA; 2010, 2013 y 2014; (91)                 |  |
| <b>Bulgaria</b>   |   |  |
| Sobre ganado; <i>H. marginatum</i> (3,7%), <i>R. sanguineus</i> (1,6%) e <i>I. ricinus</i> (1,9%); RT-PCR; 2006-2010; (92)                      | Ganado bovino (7,89%); IFI; 2006-2012; (92)                           | Adultos sanos (2,8%); ELISA; 2011; (93)                            |
|   | Rumiantes domésticos (26%); anti-VFHCC; (95)                          | Población general (3,7%); ELISA e IFI; 2015; (96)                  |
| <b>Grecia</b>   |   |  |
|   | Ovejas (25%); ELISA; 2014; (97)                                       | Población de riesgo (1%); Neutralización e IFI; 1981-1988; (98)    |
|   |   | Población general (3,14%); ELISA; 2008-2009; (99)                  |
|   |   | Población general (4,2%); ELISA; 2009-2010; (100)                  |
|   |   | Población general (2,2%); ELISA; 2010-2011; (101)                  |
| <b>India (provincia de Guiarat)</b>   |   |  |
|   |   | Población general (0,5%); ELISA; 2015-2017; (102)                  |
| <b>Irán</b>   |   |  |
|   |   | Población general (0,024%); ELISA; 2002; (103).                    |
| <b>Kosovo</b>   |   |  |
| Ganado y vegetación; <i>H. marginatum</i> (29/297, 9,8%), <i>R. bursa</i> (10/108, 9,3%) e <i>I. ricinus</i> (1/7, 14,3%); RT-PCR; 2012; (104)  | Ganado bovino (18,4%), cabras (20%), ovejas (10%); IFI; 2012; (105)   | Población general (4%); ELISA; 2012; (105)                         |
| <b>Mali</b>   |   |  |
|   | Ganado bovino (66%); ELISA e IFI; (106)                               |  |
| <b>Mongolia</b>   |   |  |
| Ganado y vegetación. <i>H. asiaticum</i> (1772 garrapatas; 1/893 pools +) y <i>D. nuttalli</i> (2811 garrapatas, 0 +); RT-PCR; 2013-2014; (107) |   | Personas zonas <i>H. asiaticum</i> (1,4%); ELISA; 2013-2014; (107) |
| <b>Polonia</b>  |   |  |
|   | Ganado bovino (0%); sandwich ELISA; (108)                             |  |
| <b>República Democrática del Congo</b>  |   |  |
|   | Cabras y ovejas (1,6%); ELISA; 2013; (109)                            |  |
| <b>Túnez</b>  |   |  |
| Ganado y vegetación; <i>H. scupense</i> y <i>H. dromedari</i> (310 garrapatas, 0 +); RT-PCR; 2014 (110)   |   | Población riesgo (5,2%); ELISA; 2014; (110)                        |
| <b>Turquía</b>  |   |  |
|   | Cabras (66%), ovejas (31,8%), ganado bovino (13%); ELISA; 2014; (111) | Voluntarios sanos (19,6%); ELISA; (112)                            |
|   |   | Población rural (10%); ELISA; 2009; (113)                          |
|   | Rumiantes domésticos (57%); ELISA; 2011; (95)                         | Contactos de casos (13,6%); ELISA; 2009-2010; (114)                |
|   |   | Ganaderos y agricultores (14,4%); ELISA; 2012; (115)               |
|   | Población de riesgo (12,8%); ELISA; 2006; (116)                       |  |

## 2. SITUACIÓN EN ESPAÑA

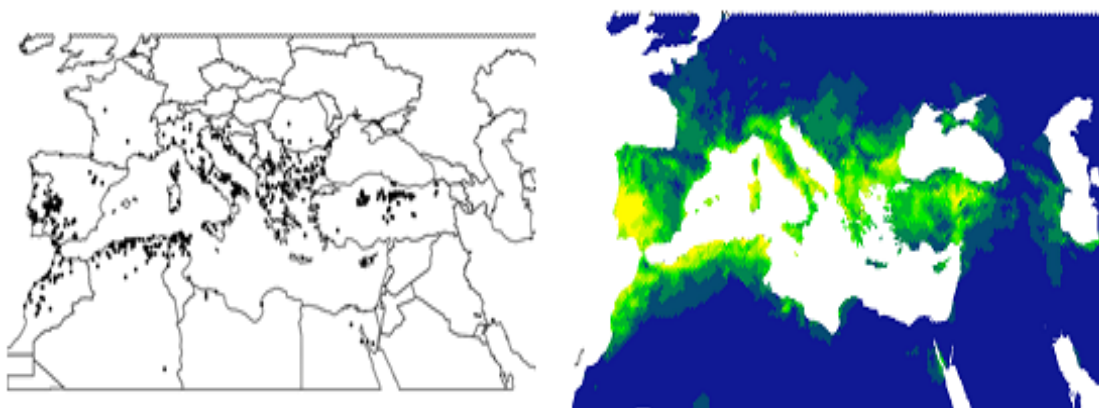
### 2.1 PRESENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LOS VECTORES

Las garrapatas del género *Hyalomma* son extremadamente abundantes en el centro y suroeste peninsular, siendo dos las especies principales: *H. marginatum* e *H. lusitanicum* (117).

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 de garrapata se distribuiría por toda la cuenca mediterránea si se mantuviera la tendencia climática actual. En España se ha identificado en Andalucía, Aragón, Castilla-La Mancha, Castilla y León, Ceuta, Extremadura, Madrid, La Rioja y Comunidad Valenciana siendo menos abundante en el norte de la península (118–120).

La garrapata *H. marginatum* es más prevalente en los meses de abril-junio en la zona peninsular. Los inviernos suaves contribuyen a su supervivencia, favoreciendo la persistencia del virus (121).

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



Fuente: Estrada et al.

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).

La otra especie del género *Hyalomma* presente en España es *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 (122,123). 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 (117,118,123). También se ha descrito en otras comunidades autónomas como Extremadura, Andalucía (119), Castilla y León, las Islas Canarias y Menorca, y en otros países como Portugal, Italia (el sur y Sicilia), Francia y norte de Marruecos, Argelia, Túnez y Libia (Figura 4).

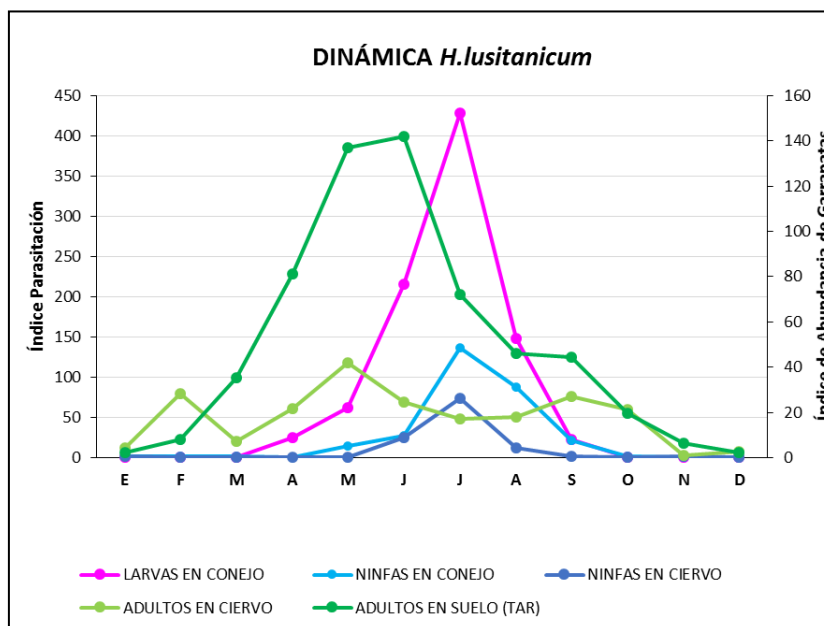
**Figura 4.** Distribución de *H. lusitanicum* en el Paleártico Occidental.



Fuente: Williams et al. (124)

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 (123). La parasitación en animales sigue patrones similares con tres picos máximos de parasitación por adultos, en febrero, junio-julio y octubre (123) y parasitaciones muy intensas por inmaduros en julio y agosto (122).

**Figura 5.** 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.

## 2.2 PRESENCIA Y CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS

### 2.2.1 Situación hasta el año 2016

#### 2.2.1.1. Estudios realizados en garrapatas

El primer hallazgo del VFHCC en España se realizó en el Centro de Investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR) en garrapatas capturadas en ciervos el año 2010 en Extremadura en una zona limítrofe con Portugal (125). El ARN de las 117 garrapatas adultas capturadas fue distribuido en 12 lotes de los cuales dos resultaron positivos para VFHCC. Las garrapatas positivas pertenecían a la especie *H. lusitanicum*, aunque hay que 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.

Estos resultados fueron confirmados por el laboratorio de Arbovirus y Enfermedades Víricas Importadas del Centro Nacional de Microbiología (LAEVI-CNM). El análisis filogenético de las cepas positivas mostró altas afinidades con cepas procedentes de Sudán, Mauritania, Senegal y Sudáfrica (125). 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 (46,126). 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.

Posteriormente, el LAEVI-CNM analizó la presencia del VFHCC 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 de la Universidad de Extremadura en Cáceres. El método de detección empleado para la amplificación del genoma viral fue desarrollado en el propio Laboratorio (127). Se detectó ARN viral en 44 de las 1479 garrapatas capturadas, todas ellas procedentes de Cáceres, 43 eran de la especie *H. lusitanicum* y 1 de la especie *H. marginatum* (127).

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 mostraron 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 alimentándose sobre ciervos (128,129).

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 2014 en colaboración con el Centro de Investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR), se 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 (120,130).

#### 2.2.1.2. Estudios realizados en humanos

En un estudio realizado por el CIBIR durante los años 2013 a 2015, 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 personas picadas por garrapatas (incluidos picados por *H. marginatum*) no se detectaron anticuerpos frente al VFHCC (120). Sin embargo, en los años 80 se habían encontrado anticuerpos de FHCC en los sueros de dos individuos en el sur de Portugal (131).

#### 2.2.2 Casos humanos detectados

El 1 de septiembre de 2016 el CNM 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 Ávila<sup>1</sup> 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 la 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 (57). No se detectó ningún nuevo caso.

La secuencia analizada en estos dos casos correspondía a una de las variantes detectadas entre las garrapatas positivas analizadas en los años previos. El virus se clasificó dentro del genotipo III, Sudáfrica y África Occidental (132).

Dos años después, en agosto de 2018 se detectó el tercer caso confirmado de FHCC en un hombre de 74 años sin antecedentes de viaje fuera de España, que había participado en actividades cinegéticas en Helechosa de los Montes (Badajoz), y había manifestado picaduras de garrapata aunque tampoco se llegó a objetivar herida por picadura. En este caso, la secuencia del virus obtenida en el CNM mostraba diferencias genéticas con los virus de los pacientes de 2016 en los segmentos S y L; aunque seguían perteneciendo al genotipo III, sin

---

<sup>1</sup> Probable exposición en el municipio de Villarejo de Ávila.

embargo, la secuencia del segmento S se agrupó con cepas del genotipo IV, genotipo que contiene, mayoritariamente, cepas circulantes en Asia.

En mayo de 2019, en el contexto de un proyecto de investigación realizado por la Universidad de Salamanca, cuyo objetivo era conocer la implicación del VFHCC en fiebres de origen desconocido, fue detectado y confirmado por PCR en el LAEVI-CNM, un caso de FHCC en una persona ingresada en agosto de 2018. Durante su ingreso, recibió el diagnóstico de enfermedad vírica no filiada, con recuperación completa.

### **2.2.3 Estudios realizados tras la detección de casos humanos**

Tras la detección de los dos primeros casos humanos se puso en marcha un estudio en varias fases para evaluar la situación y el riesgo de infección por el VFHCC en España. Las dos primeras fases de este estudio se centraron en la detección del virus en garrapatas, la tercera en estudios serológicos en animales domésticos y silvestres y la cuarta, la realización de estudios serológicos en humanos, especialmente en grupos de riesgo, se encuentra en proceso de desarrollo en este momento.

#### **Primera fase. Estudio de garrapatas capturadas sobre animales**

La primera fase se basó en el muestreo de garrapatas en las comarcas consideradas de mayor riesgo, de acuerdo a la información disponible hasta el 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 llevó 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.

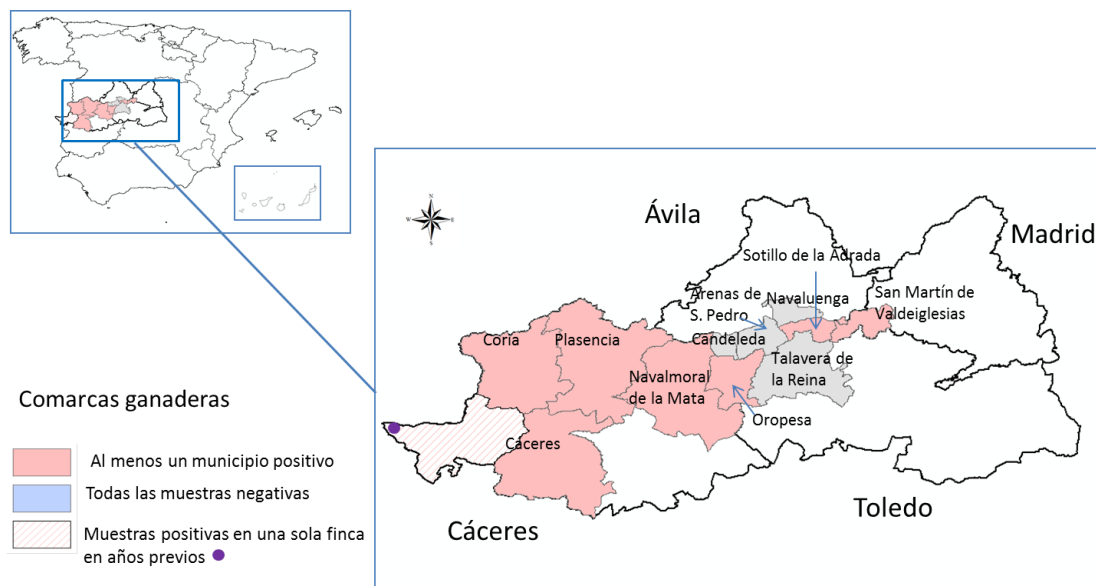
El muestreo y análisis de estas garrapatas se planteó como un marcador de presencia o ausencia de virus en esas zonas, no como una estimación de la intensidad de su circulación. Los análisis de esta primera fase finalizaron el 31 de marzo de 2017 y se realizaron en el LAEVI-CNM. La identificación de las garrapatas la llevó a cabo el Laboratorio de Entomología Médica del CNM.

En el marco de esta fase se enviaron al CNM más de 9.500 garrapatas capturadas sobre animales domésticos y silvestres. Para el análisis se agruparon estas garrapatas, analizándose 3.959 grupos de los cuales todos los procedentes de animales domésticos resultaron negativos, y 128 de los procedentes de animales silvestres resultaron positivos. Estos resultados confirmaron la presencia del VFHCC en garrapatas capturadas sobre animales en municipios de siete de las once comarcas ganaderas estudiadas: 4 de la comunidad autónoma de Extremadura, 1 de Madrid, 1 de Castilla y León y 1 de Castilla-La Mancha (Figura 6).

Las garrapatas positivas al virus pertenecían en su amplia mayoría a la especie *H. lusitanicum*. El virus se ha identificado también de forma puntual en garrapatas de la especie *Dermacentor marginatus* y *Rhipicephalus sp.*, aunque estas garrapatas no son vectores

competentes conocidos para la FHCC. En su gran mayoría, las garrapatas positivas fueron capturadas sobre ciervos.

**Figura 6.** Resultados del estudio del virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo en garrapatas recogidas en animales por comarcas ganaderas. 4 de abril de 2017.



Fuente: elaboración propia. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias.

### Segunda fase. Estudio sobre garrapatas capturadas en vegetación.

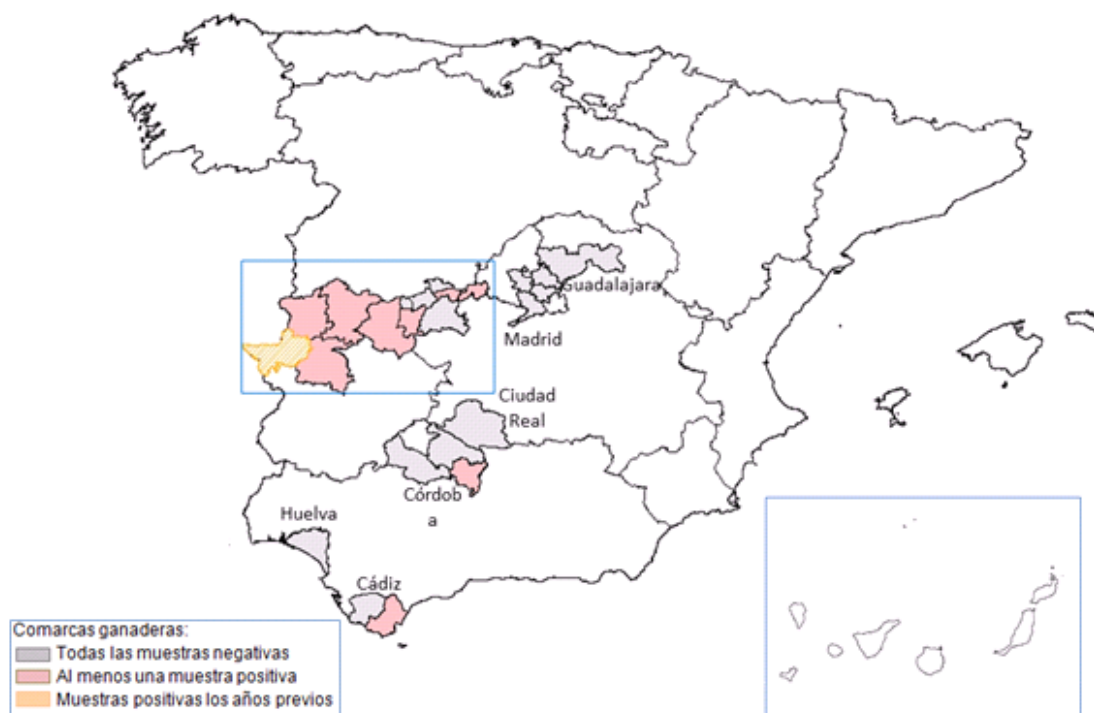
En los meses de mayo a octubre de 2017, se amplió el estudio con la captura de garrapatas presentes en la vegetación. La recogida de garrapatas en este estudio se encargó al Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA) y se muestrearon comarcas pertenecientes a las siguientes provincias: Cádiz, Córdoba, Huelva, Jaén, Ávila, Zamora, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Toledo y Madrid. Se recogieron 3.217 garrapatas, en su mayoría (80%) de la especie *H. lusitanicum*. La escasa presencia de *H. marginatum* puede explicarse por su baja atracción por las técnicas de captura utilizadas y por su menor localización sobre la vegetación. No se obtuvieron garrapatas en Ávila y Zamora.

Tras la identificación de género y especie, las garrapatas se agruparon en lotes para ser analizadas. Se enviaron 452 lotes, un total de 1.356 garrapatas, al CNM para su procesado e identificación molecular del VFHCC.

Todos los lotes fueron negativos para VFHCC, excepto 5 de los 37 lotes analizados en una zona de vigilancia de Cádiz, y 2 de los 22 lotes en una zona de vigilancia de Córdoba.



**Figura 7.** Resultados conjuntos de los estudios del virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo en garrapatas recogidas sobre animales y vegetación.



Fuente: elaboración propia. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias.

### Tercera fase. Estudio serológico en animales

En los primeros meses del año 2018, coordinado por el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación y realizado en colaboración con las comunidades autónomas, se llevó a cabo un estudio serológico en animales domésticos y silvestres de las cinco comunidades en las que se habían encontrado garrapatas en las fases previas (Andalucía, Castilla-La Mancha, Castilla y León, Extremadura y Madrid).

Con el objetivo de establecer el riesgo de exposición al virus, las comarcas se dividieron en 3 zonas: zona 1 en caso de presencia de virus en garrapatas procedentes de animales silvestres o domésticos (1A), o vegetación (1B); zona 2 si el vector estaba establecido pero no se había detectado virus en las fases previas; y zona 3 si había baja probabilidad de presencia de garrapatas del género *Hyalomma*.

Entre los animales silvestres, se estudiaron muestras de rumiantes silvestres y de jabalíes, y en su defecto de liebres y conejos. En cuanto a los animales domésticos, se recogieron muestras de ganadería extensiva (bovino, ovino y caprino) con una edad mayor a 6 meses, que hubieran vivido a lo largo de toda su vida en una zona de estudio o con riesgo de exposición similar.



Las muestras fueron analizadas en el Laboratorio Central de Veterinaria de Algete mediante la técnica de ELISA ID Screen Doble Ag multispecies. No realizó una técnica específica de confirmación por no estar aún disponible.

En la zona 1 se analizaron 314 muestras de animales silvestres y 467 de animales domésticos, en la zona 2 se analizaron 206 muestras de animales silvestres y 309 de animales domésticos, y en la zona 3 un total de 119 muestras de animales silvestres y 326 de animales domésticos.

En la zona 1, un 16% de las muestras procedentes de animales domésticos fueron positivas al VFHCC, y un 70% de las procedentes de animales silvestres. En la zona 2, a pesar de no haberse encontrado virus en las garrapatas, un 79% de las muestras de animales silvestres fueron positivas. Entre las muestras de animales domésticos este porcentaje fue del 4%. En la zona 3, con baja probabilidad de presencia de garrapatas del género *Hyalomma*, se encontraron un 2% de muestras positivas en animales silvestres y un 7% en muestras de animales domésticos. En esta zona, la gran mayoría de estas muestras positivas se obtuvieron en una única explotación en la cual se están realizando estudios más específicos y confirmando estos resultados.

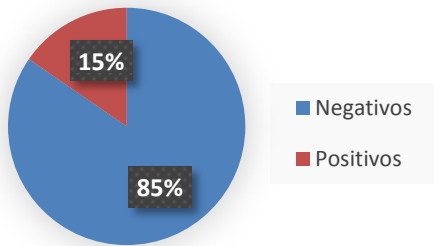
En la Figura 8 se muestran los resultados de estos estudios en las diferentes zonas.

**Figura 8.** Resultados de seroprevalencia de infección por virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo en animales domésticos y silvestres.

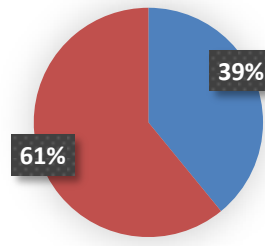
**Zona 1.** Objetivo: detectar presencia

**Zona 1A.**

**Domésticos**  
**% positivos**

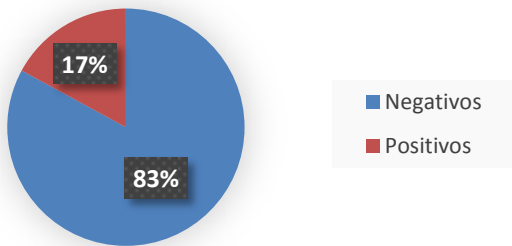


**Silvestres**  
**% positivos**

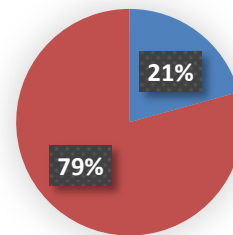


**Zona 1B.**

**Domésticos**  
**% positivos**

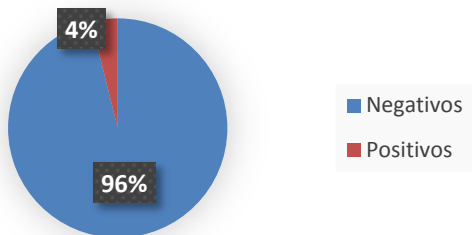


**Silvestres**  
**% positivos**

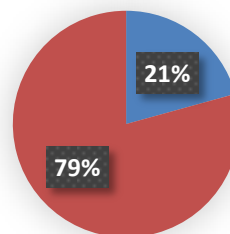


**Zona 2.** Objetivo: demostrar ausencia.

**Domésticos**  
**% positivos**



**Silvestres**  
**% positivos**



### Zona 3. Objetivo\_demostrar ausencia.



Elaborado por: Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación.

Adicionalmente se dispuso de muestras recogidas en el año 2016 procedentes de comarcas de la provincia de Ávila (Arena de San Pedro, Candeleda, Navalunga y Sotillo de la Adrada), donde había constancia de virus en una garrapata. Se analizaron 79 muestras de animales domésticos y 67 muestras de fauna silvestre (ciervos, cabras montesas y jabalíes). De ellas, 33% fueron positivas entre animales domésticos, y 58% entre silvestres.

### 3. EVALUACIÓN DEL RIESGO PARA ESPAÑA

En España, se dan las condiciones para la aparición de casos autóctonos de enfermedad por VFHCC ya que están presentes los elementos necesarios para el establecimiento de la circulación del virus: presencia del propio virus, vectores competentes, hospedadores que puedan amplificar el ciclo y condiciones climáticas y ambientales 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, así como movimientos internacionales de animales.

Para que el VFHCC suponga un riesgo importante de salud pública, se requiere una alta densidad de población de garrapatas infectadas en un área de alta concentración de animales hospedadores y con un alto contacto con humanos susceptibles.

Es muy probable que la introducción 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 similitud con las que circulan en el norte de África y es distinta a las que circulan en el este de Europa. Esta hipótesis se vió reforzada por 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 (5,125). El hallazgo en 2018 de virus con secuencias pertenecientes a otros genotipos debe ser analizado en profundidad para determinar su posible origen.

Como se ha descrito anteriormente, hasta el año 2016 sólo se había detectado el virus en una zona concreta de la provincia de Cáceres, en garrapatas capturadas en unas fincas cercanas a la frontera con Portugal. Sin embargo, la detección de los casos autóctonos y los hallazgos de los estudios posteriores en garrapatas y animales, confirma que en algunas zonas de España hay un porcentaje importante de garrapatas infectadas y zonas de circulación del virus, habiéndose instaurado posiblemente un ciclo cerrado entre garrapatas y hospedadores. Estos hallazgos indican que la extensión de la circulación del VFHCC en España es mayor de la esperada y ponen en evidencia la necesidad de llevar a cabo estudios más amplios, incluyendo estudios serológicos en humanos, para conocer las implicaciones de esta circulación sobre la salud humana.

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 el supuesto de que el virus circula en diferentes hospedadores de la geografía española y estas garrapatas se han infectado a partir de estos hospedadores.

Por otro lado, el hecho de que mayoritariamente se haya detectado el VFHCC en garrapatas de la especie *H. lusitanicum* puede explicarse porque en las zonas 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 esta garrapata que la especie *H. marginatum*. Otra hipótesis es que *H. lusitanicum* se esté expandiendo rápidamente

a través de los movimientos de los jabalíes a los que parasita, y que esté desplazando a *H. marginatum*.

La probabilidad de infección para las personas viene determinada fundamentalmente por la intensidad de exposición a las garrapatas, ya que el periodo de viremia en los animales infectados es muy reducido, y el mecanismo de transmisión a partir de animales infectados tiene mucha menos importancia. El principal grupo de riesgo serían por tanto los trabajadores expuestos a la picadura de garrapata como los ganaderos, agentes forestales o agricultores y los que realizan labores de sacrificio, desollado de animales y cardadores de lana. Así mismo, los cazadores y las personas que realizan actividades lúdicas al aire libre en zonas rurales sin la debida protección, tendrían un mayor riesgo de picaduras. Aunque es necesario realizar nuevos estudios, con los datos disponibles no puede descartarse que, especialmente en estos grupos de riesgo, aparezcan de forma esporádica más casos producidos por este virus.

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 la carga viral es más alta. 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 de protección individual adecuado) se controla el riesgo de transmisión.

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. Aunque parece haber un importante porcentaje de asintomáticos y subclínicos, los casos sintomáticos presentan una elevada tasa de letalidad, y pueden producir la transmisión de persona a persona a través de un contacto estrecho. 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 su correcto aislamiento y manejo.

Por todo lo dicho, el riesgo de que se produzcan más casos esporádicos de FHCC en España es moderado en zonas donde hay presencia de garrapatas del género *Hyalomma* y especialmente en la población con una mayor exposición a sus picaduras que resida o frecuente dichas zonas. El impacto de la enfermedad se considera bajo dado que aunque pueda ser una enfermedad grave el número de personas afectadas no sería elevado y se dispone de medios adecuados de aislamiento y control de los casos.

## 4. CONCLUSIONES

- La fiebre hemorrágica de Crimea-Congo es una enfermedad endémica en muchos países de Europa, África, Asia y Oriente Medio.
- En España, las garrapatas del género *Hyalomma*, donde se incluyen las principales especies implicadas en la transmisión del virus de la FHCC, se hallan distribuidas 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 intensidad de exposición a las garrapatas infectadas y en mucha menor medida a sangre o tejidos de animales infectados. Existe también 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 o por aerosoles.
- En España, se identificó por primera vez el virus en 2010 en garrapatas de la especie *H. lusitanicum* recogidas en una finca de Extremadura. En septiembre de 2016 se diagnosticó el primer caso de FHCC autóctono en España que produjo un caso secundario, y posteriormente se han confirmado otros dos casos autóctonos.
- 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.
- Tras la detección de los primeros casos humanos, se han puesto en marcha varios estudios para valorar el riesgo de infección en España tanto en garrapatas como en animales domésticos y silvestres. Los resultados de los estudios realizados indican que en una amplia zona de España se está produciendo una circulación del virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo y por tanto no puede descartarse la aparición esporádica de nuevos casos humanos autóctonos.
- El riesgo de que se produzcan más casos esporádicos de transmisión del virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo en España es moderado en zonas donde hay presencia de garrapatas del género *Hyalomma* y especialmente en la población con una mayor exposición a sus picaduras que reside o frecuente esas zonas. El impacto de la enfermedad se considera bajo.

## 5. RECOMENDACIONES

- Abordar de forma integral y multidisciplinar la vigilancia y el control del virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo en España, incluyendo la vigilancia entomológica de las especies de garrapatas potencialmente vectores y 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 la presencia o circulación del virus y en los grupos de población que las frecuenten. Las personas que trabajan en contacto con animales (domésticos o salvajes) deberían observar las medidas de protección individual habituales para minimizar el contacto con sangre y tejidos del animal así como con posibles garrapatas.
- Informar a los profesionales sanitarios sobre esta enfermedad de forma que pueda realizarse un diagnóstico precoz 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 y en las personas que las frecuentan con el fin de detectar de forma precoz posibles casos y limitar su propagación.
- Realizar estudios en humanos que ayuden a determinar la extensión, el riesgo y el impacto de la circulación del virus en diferentes zonas de España. La realización de estudios de seroprevalencia en humanos ayudarán a determinar el nivel de exposición de la población al virus y a obtener datos sobre infección asintomática.
- Valorar la ampliación de las zonas de estudio a otras comunidades autónomas.
- Investigar los virus detectados en España para conocer sus características y comportamiento.

## 6. 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.* octubre de 2013;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.* junio de 2010;55(3):1103-10.
3. Zhang Y, Shen S, Fang Y, Liu J, Su Z, Liang J, et al. Isolation, Characterization, and Phylogenetic Analysis of Two New Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Strains from the Northern Region of Xinjiang Province, China. *Virol Sin.* febrero de 2018;33(1):74-86.
4. Deyde VM, Khristova ML, Rollin PE, Ksiazek TG, Nichol ST. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus genomics and global diversity. *J Virol.* septiembre de 2006;80(17):8834-42.
5. 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.* febrero de 2013;19(2):260-3.
6. 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.* octubre de 1997;91(5):536-7.
7. 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.* diciembre de 1998;149(6):445-55.
8. 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.
9. Zeller HG, Cornet JP, Camicas JL. Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection in birds: field investigations in Senegal. *Res Virol.* abril de 1994;145(2):105-9.
10. 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.* junio de 1994;50(6):676-81.
11. 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.
12. 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.* octubre de 1998;121(2):427-32.
13. 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.* enero de 2013;114(1):278-86.
14. Mild M, Simon M, Albert J, Mirazimi A. Towards an understanding of the migration of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J Gen Virol.* enero de 2010;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. *Emerg Infect Dis.* agosto de 2014;20(8):1331-4.
16. 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 Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 11 de marzo de 2010;15(10).
17. 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.* junio de 2010;108(6):1859-70.
18. 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.* agosto de 2010;138(8):1194-203.
19. Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. *J Med Entomol.* 22 de mayo de 1979;15(4).
20. Zavitsanou A, Babatsikou F, Koutis C. Crimean-Congo hemorrhagic fever: an emerging tick-borne disease. *Health Sci J.* 2009;3(1).
21. 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.* febrero de 1992;143(1):23-8.
22. 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.* agosto de 2011;17(8):1502-5.
23. Pshenichnaya NY, Sydenko IS, Klinovaya EP, Romanova EB, Zhuravlev AS. Possible sexual transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* abril de 2016;45:109-11.
24. ECDC. *Hyalomma marginatum* [Internet]. 2016. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/vectors/ticks/Pages/hyalomma-marginatum.aspx#sthash.cHcspVJX.dpuf>
25. European Centre for Disease Prevention and Control and European Food Safety Authority. Tick maps [Internet]. Stockholm: ECDC; 2019. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-data/tick-maps>
26. 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.
27. 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.
28. ECDC Meeting Report. Consultation on Crimean-Congo haemorrhagic fever prevention and control. Stockholm; 2008.
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.* 6 de agosto de 2016;

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. *Rev Esp 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.* marzo de 2007;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 Oxf Engl* 1990. 1993;29A(5):745-9.
35. Estrada-Peña A, Ayllón N, de la Fuente J. Impact of climate trends on tick-borne pathogen transmission. *Front Physiol.* 2012;3:64.
36. EFSA. Scientific opinion on the role of tick vectors in the epidemiology of Crimean Congo hemorrhagic fever in Eurasia. *EFSA J.*; 2010.
37. 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.* agosto de 2015;109(8):503-13.
38. Bodur H, Akinci E, Ascioğlu S, Onguru P, Uyar Y. Subclinical infections with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Turkey. *Emerg Infect Dis.* abril de 2012;18(4):640-2.
39. 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.* junio de 2016;53(2):162-7.
40. WHO. Fièvre hémorragique de Crimée-Congo [Internet]. 2013. Disponible en: OMS....<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs208/en/>
41. Leblebicioglu H, Sunbul M, Bodur H, Ozaras R. Discharge criteria for Crimean-Congo haemorrhagic fever in endemic areas. *J Infect.* abril de 2016;72(4):500–501.
42. 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 TM IH.* febrero de 2000;5(2).
43. Nabeth P, Cheikh DO, Lo B, Faye O, Vall IOM, Niang M, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever, Mauritania. *Emerg Infect Dis.* diciembre de 2004;10(12):2143-9.
44. Yildirmak T, Tulek N, Bulut C. Crimean-Congo haemorrhagic fever: transmission to visitors and healthcare workers. *Infection.* julio de 2016;
45. 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 Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* abril de 2016;22(4).
46. 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).

47. 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.
48. Ftika L, Maltezou HC. Viral haemorrhagic fevers in healthcare settings. *J Hosp Infect.* marzo de 2013;83(3):185-92.
49. 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 IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* abril de 2015;33:120-2.
50. Celikbas AK, Dokuzoğuz B, Baykam N, Gok SE, Eroğlu MN, Midilli K, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever among health care workers, Turkey. *Emerg Infect Dis.* marzo de 2014;20(3):477-9.
51. 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.* enero de 2015;21(1).
52. 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.* marzo de 2013;85(3):501-4.
53. 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.* marzo de 2013;88(3):469-71.
54. 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 IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* marzo de 2010;14(3):e247-249.
55. 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.* noviembre de 2008;61(6):494-6.
56. 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.* enero de 2014;90(1):160-2.
57. Negrodo A, de la Calle-Prieto F, Palencia-Herrejón E, Mora-Rillo M, Astray-Mochales J, Sánchez-Seco M, et al. Autochthonous Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Spain. *N Engl J Med.* 2017;(377):154-61.
58. Ergonul O, Battal I. Potential sexual transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever infection. *Jpn J Infect Dis.* 2014;67(2):137-8.
59. 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.
60. Ergonul O, Celikbas A, Yildirim U, Zenciroglu A, Erdogan D, Ziraman I, et al. Pregnancy and Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* junio de 2010;16(6):647-50.
61. 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 IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* mayo de 2010;14(5):e450.

62. Tishkova FH, Belobrova EA, Valikhodzhaeva M, Atkinson B, Hewson R, Mullojonova M. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Tajikistan. *Vector Borne Zoonotic Dis* Larchmt N. septiembre de 2012;12(9):722-6.
63. ECDC. Rapid Risk Assessment. Crimean-Congo haemorrhagic fever in Spain [Internet]. 2019. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/crimean-congo-haemorrhagic-fever-spain-risk-assessment.pdf>
64. Ergonul O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis*. abril de 2006;6(4):203-14.
65. 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).
66. 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 Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2014;19(26).
67. 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* Larchmt N. septiembre de 2012;12(9):805-11.
68. 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*. mayo de 2014;8(5):e2804.
69. 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](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)
70. Papa A, Christova I, Papadimitriou E, Antoniadis A. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Bulgaria. *Emerg Infect Dis*. agosto de 2004;10(8):1465-7.
71. ECDC. ECDC Epidemiological annual report 2014. 2014.
72. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report for 2017. Crimean-Congo haemorrhagic fever [Internet]. Stockholm; 2019. Disponible en: [https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER\\_for\\_2017-Crimean%E2%80%93Congo-haemorrhagic-fever.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2017-Crimean%E2%80%93Congo-haemorrhagic-fever.pdf)
73. Gergova I, Kunchev M, Kamarinchev B. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus-tick survey in endemic areas in Bulgaria. *J Med Virol*. abril de 2012;84(4):608–614.
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 Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 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 Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2014;19(30).
76. World Health Organization. Geographic distribution of Crimean-Congo Haemorrhagic Fever [Internet]. 2017. Disponible en: [https://www.who.int/emergencies/diseases/crimean-congo-haemorrhagic-fever/Global\\_CCHFRisk\\_2017.jpg?ua=1](https://www.who.int/emergencies/diseases/crimean-congo-haemorrhagic-fever/Global_CCHFRisk_2017.jpg?ua=1)

77. Karti SS, Odabasi Z, Kortzen V, Yilmaz M, Sonmez M, Caylan R, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Emerg Infect Dis.* agosto de 2004;10(8):1379-84.
78. 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](http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1568)
79. Antoniadis A, Casals J. Serological evidence of human infection with Congo-Crimean hemorrhagic fever virus in Greece. *Am J Trop Med Hyg.* septiembre de 1982;31(5):1066-7.
80. Papa A, Dalla V, Papadimitriou E, Kartalis GN, Antoniadis A. Emergence of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Greece. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* julio de 2010;16(7):843-7.
81. Papa A, Markatou F, Maltezou H, Papadopoulou E, Terzi E, Ventouri S, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever in a Greek worker returning from Bulgaria, June 2018. *Euro Surveill.* 2018;23(35):1800432).
82. 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. *Virology.* 2008;5.
83. EpiSouth. Epidemiology of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus: Albania, Bulgaria, Greece, Islamic Republic of Iran, Kosovo, Russian Federation, Turkey. 2008.
84. Hakan Leblebicioglu. Crimean-Congo hemorrhagic fever: A neglected infectious disease with potential nosocomial infection threat. *AJIC.* 2017;45:815-6.
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.* noviembre de 1985;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.* agosto de 2005;99(8):577-84.
87. Mishra AC, Mehta M, Mourya DT, Gandhi S. Crimean-Congo haemorrhagic fever in India. *Lancet Lond Engl.* 23 de julio de 2011;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 Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* febrero de 2010;47(2):110-4.
89. Papa A, Velo E, Kadriaj P, Tsioka K, Kontana A, Kota M, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in ticks collected from livestock in Albania. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis.* 2017;54.
90. Papa A, Velo E, Papadimitriou E, Cahani G, Kota M, Bino S. Ecology of the Crimean-Congo hemorrhagic fever endemic area in Albania. *Vector Borne Zoonotic Dis Larchmt N.* diciembre de 2009;9(6):713-716.
91. Kadriaj P, Dhimolea-Kota M, Velo E. Serological Survey of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Kukes and Has, Albania. *EJNM.* 2018;1(2):64-8.
92. Gergova I, Kamarinchev B. Comparison of the prevalence of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in endemic and non-endemic Bulgarian locations. *J Vector Borne Dis.* diciembre de 2013;50(4):265-270.

93. Christova I, Gladnishka T, Taseva E, Kalvatchev N, Tsergouli K, Papa A. Seroprevalence of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Bulgaria. *Emerg Infect Dis.* enero de 2013;19(1):177–179.
94. Christova I, Gladnishka T, Taseva E, Kalvatchev N, Tsergouli K, Papa A. Seroprevalence of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus, Bulgaria. *Emerg Infect Dis.* enero de 2013;19(1):177-9.
95. Mertens M, Schuster I, Sas MA, Vatansever Z, Hubalek Z, Guven E, et al. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Bulgaria and Turkey. *Vector Borne Zoonotic Dis* Larchmt N. septiembre de 2016;16(9):619–623.
96. Christova I, Panayotova E, Trifonova I, Taseva E, Hristova T, Ivanova V. Country-wide seroprevalence studies on Crimean-Congo hemorrhagic fever and hantavirus infections in general population of Bulgaria. *J Med Virol.* 2017;89(10).
97. Papa A, Chaligiannis I, Kontana N, Sourba T, Tsioka K, Tsatsaris A, et al. A novel AP92-like Crimean-Congo hemorrhagic fever virus strain, Greece. *Ticks Tick-Borne Dis.* septiembre de 2014;5(5):590–593.
98. Antoniadis A, Alexiou-Daniel S, Malissiovas N, Doutsos J, Polyzoni T, LeDue J, et al. Seroepidemiological survey for antibodies to arboviruses in Greece. *Archives of Virology, Supplement.* 1990;(1):277-85.
99. Papa A, Tzala E, Maltezou HC. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, northeastern Greece. *Emerg Infect Dis.* enero de 2011;17(1):141–143.
100. Sidira P, Maltezou HC, Haidich A-B, Papa A. Seroepidemiological study of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Greece,. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* febrero de 2012;18(2):E16–19.
101. Sidira P, Nikza P, Danis K, Panagiotopoulos T, Samara D, Maltezou H, et al. Prevalence of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus antibodies in Greek residents in the area where the AP92 strain was isolated. *Hippokratia.* octubre de 2013;17(4):322–325.
102. Mourya D, Yadav P, Gurav Y, Pardeshi P, Shete A, Jain R, et al. Crimean Congo hemorrhagic fever serosurvey in humans for identifying high-risk populations and high-risk areas in the endemic state of Gujarat, India. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):104.
103. Izadi S, Holakouie-Naieni K, Majdzadeh SR, Chinikar S, Nadim A, Rakhshani F, et al. Seroprevalence of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Sistan-va-Baluchestan province of Iran. *Jpn J Infect Dis.* octubre de 2006;59(5):326–328.
104. Sherifi K, Cadar D, Muji S, Robaj A, Ahmeti S, Jakupi X, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus clades V and VI (Europe 1 and 2) in ticks in Kosovo, 2012. *PLoS Negl Trop Dis.* septiembre de 2014;8(9).
105. Fajs L, Humolli I, Saksida A, Knap N, Jelovsek M, Korva M, et al. Prevalence of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in healthy population, livestock and ticks in Kosovo. *PLoS One.* 2014;9(11).
106. Ousmane Maiga, Miriam Andrada Sas, Kyle Rosenke, Badian Kamissoko, Marc Mertens, Nafomon Sogoba, et al. Serosurvey of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Cattle, Mali, West Africa. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;96(6):1341–1345.
107. Voorhees M, Padilla S, Jamsransuren D, Koehler J, Delp K, Adiyadorj D, et al. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus, Mongolia, 2013-2014. *Emerg Infect Dis.* 2018;24(12):2202-9.
108. Bażanów B, Pacón J, Gadzała Ł, Frącka A, Welz M, Paweska J. Vector and Serologic Survey for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Poland. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2017;17(7):510-3.

109. Sas M, Mertens M, Kadiat J, Schuster I, Pongombo C, Maloba A, et al. Serosurvey for Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infections in ruminants in Katanga province, Democratic Republic of Congo. *Ticks Tick Borne Dis.* 2017;8(6):858-61.
110. Wasfi F, Dowall S, Ghabbari T, Bosworth A, Chakroun M, Varghese A, et al. Sero-epidemiological survey of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Tunisia. *Parasite Paris Fr.* 2016;23.
111. Tuncer P, Yesilbag K, Alpay G, Dincer E, Girisgin A, Aydin L, et al. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever infection in domestic animals in Marmara region, Western Turkey. *Ankara Üniv Vet Fak Derg.* 2014;61:49-53.
112. Ertugrul B, Kirdar S, Ersoy OS, Ture M, Erol N, Ozturk B, et al. The seroprevalence of Crimean-Congo haemorrhagic fever among inhabitants living in the endemic regions of Western Anatolia. *Scand J Infect Dis.* abril de 2012;44(4):276–281.
113. Bodur H, Akinci E, Ascioğlu S, Onguru P, Uyar Y. Subclinical infections with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Turkey. *Emerg Infect Dis.* abril de 2012;18(4):640–642.
114. Koksall I, Yilmaz G, Aksoy F, Erensoy S, Aydin H. The seroprevalence 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.* febrero de 2014;142(2):239-45.
115. Bayram Y, Parlak M, Ozkacmaz A, Cikman A, Guducuoglu H, Kilic S, et al. Seroprevalence of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey's Van Province. *Jpn J Infect Dis.* mayo de 2016;
116. Gunes T, Engin A, Poyraz O, Elaldi N, Kaya S, Dokmetas I, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in high-risk population, Turkey. *Emerg Infect Dis.* marzo de 2009;15(3):461-4.
117. 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.
118. 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.
119. Estrada-Peña A. Catálogo Geográfico de las Garrapatas en la Península Ibérica. Mallinckrodt Veterinary. 1995.
120. Palomar, AM., Portillo A, Santibáñez S, García-Álvarez L, Muñoz-Sanz A, Márquez FJ, Romero L, Eirós JM, Oteo JA. Molecular (ticks) and serological (humans) study of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in the Iberian Peninsula, 2013–2015. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica.* 2017;35(6):344-7.
121. Estrada-Peña A, Ayllon N, de la Fuente J. Impact of climate trends on tick-borne pathogen transmission. *Front Physiol.* 2012;3.
122. 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.* noviembre de 2016;70(3):369-80.
123. 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.* enero de 2016;53(1):221-4.
124. Williams H, Cross D, Crump H, Drost C, Thomas C. Climate suitability for European ticks: assessing species distribution models against null models and projection under AR5 climate. *Parasit Vectors.* 2015;8:440.

125. Estrada-Peña A, Palomar AM, Santibáñez P, Sánchez N, Habela MA, Portillo A, Romero L, Oteo JA. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Ticks, Southwestern Europe, 2010. *Emerg Infect Dis.* 2010;18(1):179-80.
126. Carroll SA, Bird BH, Rollin PE, Nichol ST. Ancient common ancestry of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Mol Phylogenet Evol.* junio de 2010;55(3):1103-10.
127. Negrodo A, Habela M, Ramírez de Arellano E, Díez F, Lasala F, López P, et al. Survey of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Enzootic Focus, Spain, 2011-2015. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(6):1177-84.
128. 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.
129. 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.
130. 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>
131. Filipe AR, Calisher CH, Lazuick J. Antibodies to Congo-Crimean haemorrhagic fever, Dhori, Thogoto and Bhanja viruses in southern Portugal. *Acta Virol.* julio de 1985;29(4):324-8.
132. Ramírez de Arellano E, Hernández LM, Goyanes J, Arsuaga M, Fernández AC, Negrodo A, Sánchez-Seco MP. Phylogenetic Characterization of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus, Spain. *Emerg Infect Dis.* 2018;24(6):1164.