

La emergencia de las fiebres hemorrágicas en Europa: a propósito del último brote de fiebre de Marburg

Xavier Vallès

Programa de Salut Internacional de l'Institut Català de la Salut (PROSICS).

Resumen

El reciente brote de fiebre hemorrágica de Marburg en Guinea Ecuatorial y Tanzania activó un protocolo de detección de casos en nuestro país. Esto nos recuerda la alarma, impensable hace unos años, que suscitan a nivel global los virus causantes de fiebres hemorrágicas (Virus de Marburg, Ébola, Lassa, Crimea-Congo, Dengue, etc.). En este artículo, a raíz de este brote se realiza un sucinto repaso de las fiebres hemorrágicas para sustentar lecciones que deben ser asimiladas en nuestro contexto: 1. Las fiebres hemorrágicas con una creciente amenaza; 2. Los centros sanitarios son donde con más probabilidad se producirá un posible brote; 3. La necesidad de protocolos adecuados y realistas; 4. La importancia capital de la comunicación en estas situaciones; y 5. La necesidad de incluir desde el inicio medidas de mitigación de los efectos colaterales de un brote de fiebre hemorrágica.

Palabras clave:

Fiebre hemorrágica. Virus de Marburg. Virus Crimea-Congo. Virus Ébola. Brotes, control y prevención.

The emergence of hemorrhagic fevers in Europe: on the latest outbreak of Marburg fever

Summary

The recent outbreak of Marburg haemorrhagic fever in Equatorial Guinea and Tanzania activated an imported case detection protocol in our country. This reminds us of the worldwide alarm, unthinkable a few years ago, caused by viruses causing haemorrhagic fever (Marburg, Ebola, Lassa, Crimean-Congo, dengue, etc.). We carry out in this article a brief review of haemorrhagic fever, to support lessons to be learned in our context, namely: 1. That haemorrhagic fevers are growing threat in our context; 2. Health centers are the most vulnerable places where an outbreak can occur; 3. The need for appropriate and realistic protocols; 4. The utmost importance of communication in these situations and the need to include measures to mitigate the collateral effects of an outbreak of haemorrhagic fever from the outset.

Key words:

Haemorrhagic fever. Marburg virus. Ebola virus. Crimea-Congo virus. Outbreak, control and prevention.

Introducción

Entre Febrero y Marzo de 2023, tuvo lugar el último brote de Fiebre de Marburg declarado hasta ahora en Guinea Ecuatorial y Tanzania¹. En ambos países no se había detectado aún la presencia de este virus, que después del virus del Ébola es el principal causante de brotes epidémicos explosivos de fiebre hemorrágica (FH) en África Sub-sahariana, lo que ha añadido un grado más de inquietud ante la imprevisible amenaza de los virus causantes de este síndrome clínico. Ambos pertenecen a la familia *filoviridae* y los síntomas y signos clínicos que producen son indistinguibles entre sí. La FH se define como un conjunto sindrómico provocado esencialmente por agentes virales RNA, que se caracteriza por un inicio relativamente inespecífico (fiebre, dolor de cabeza, mialgias), evolución aguda o sub-aguda (entre 24 horas y 21 días de incubación) con una rápida evolución hacia formas severas caracterizadas por coagulación diseminada, daños en los vasos sanguíneos y, como manifiesta su nombre, hemorragias en diferentes órganos y mucosas superficiales que puede derivar hasta el fracaso multiorgánico.

La letalidad de las FH puede variar según el agente etiológico. Por ejemplo, la Fiebre de Lassa tiene una mortalidad no mayor del 15%², mientras que para el Marburg o Ébola se han descrito brotes con mortalidades superiores al 90%^{3,4}. Pero también se reportan niveles de mortalidad dispares entre los eventos epidemiológicos estudiados, lo que sugiere que intervienen otros factores epidemiológicos como la definición de caso utilizada en cada uno de los análisis y factores individuales como la intensidad de los contactos que pueden conllevar cargas virales del inóculo más o menos elevadas, la edad, etc. De hecho, los análisis

de seroprevalencia posteriores a brotes o de tipo comunitario indican siempre una exposición al agente infeccioso más elevada de lo que se había supuesto⁵⁻⁷. Lo cierto es que lejos de ser fenómenos exóticos, las FH se han convertido en una amenaza de salud global patente, sobre todo desde la gran epidemia en África Occidental de Ébola del 2014-2016, donde se notificaron 28.610 casos declarados y 11.308 muertes⁸, incluyendo algunos casos importados a Estados Unidos y España. A su virulencia se asocia la capacidad de disrupción social que las acompaña. De ahí la alarma que supone la aparición de un foco de infección de FH en cualquier parte del globo, especialmente en África Sub-Sahariana. En este artículo no se pretende realizar una revisión exhaustiva de las FH, sino que a partir de la revisión básica sobre el virus de Marburg y otros causantes de FH, exponer las lecciones que podemos aprender y aplicar en nuestro contexto en el momento actual.

Revisión general de los virus causales de fiebre entero-hemorrágica

Desde un punto de vista epidemiológico, exceptuando la forma clínica peculiar que no es la norma en el caso del dengue hemorrágico, las fiebres hemorrágicas son zoonosis que cruzan de forma accidental la barrera inter-especie afectando al hombre, tanto por contacto directo con las especies huésped o intermediarias (Ébola y Marburg) o por la picadura de los vectores [virus Crimea-Congo (VCC)] o el contacto directo o indirecto a través de heces o fluidos de ciertas especies de roedores (Fiebre de Lassa). En la Tabla 1 exponemos el listado de los agentes causales conocidos, aunque esta lista se amplía regularmente. Cabe

Tabla 1. Listado de agentes etiológicos descritos causantes de fiebres hemorrágicas en humanos.

Denominación	Familia	Denominación de la enfermedad	Distribución geográfica
Marburg virus	<i>Filoviridae</i>	Fiebre Hemorrágica de Marburg	África sub-sahariana
Ebolavirus	<i>Filoviridae</i>	Enfermedad de Ébola	África sub-sahariana
Lassa virus	<i>Arenaviridae</i>	Fiebre de Lassa	África del Oeste
Virus Junín	<i>Arenaviridae</i>	Fiebre hemorrágica Argentina	Argentina
Virus Machupo	<i>Arenaviridae</i>	Fiebre hemorrágica Boliviana o Fiebre de Ordog	Bolivia
Virus Sabià	<i>Arenaviridae</i>	Fiebre hemorrágica Brasileña	Brasil
Virus Seoul	<i>Hantavirus</i>	Fiebre hemorrágica con síndrome pulmonar	Eurasia
Virus Hantaan	<i>Hantavirus</i>	Fiebre hemorrágica con síndrome pulmonar	Eurasia
Virus Dobrava	<i>Hantavirus</i>	Fiebre hemorrágica con síndrome pulmonar	Eurasia
Virus Puumala	<i>Hantavirus</i>	Fiebre hemorrágica con síndrome pulmonar	Eurasia
Virus Crimea-Congo	<i>Nairoviridae</i>	Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo	África, Asia, Europa
Virus Kasyanur	<i>Filoviridae</i>	Enfermedad de la Selva de Kasyanur	India
Virus de Omsk	<i>Filoviridae</i>	Fiebre hemorrágica de Omsk	Rusia
Dengue	<i>Flaviviridae</i>	Dengue hemorrágico	Mundial en zonas tropicales

señalar que el nombre genérico de virus de Ébola incluye cinco designaciones taxonómicas de la familia *Ebolaviridae*: Bundibugyo ebolavirus (Bundibugyo virus), Reston ebolavirus (Reston virus), Sudan ebolavirus (Sudan virus), Taï Forest ebolavirus (Taï Forest virus) y Zaire ebolavirus (Ébola virus). Solo Bundibugyo, Sudan, y Ébola virus se asocian a brotes en humanos en África Sub-Sahariana (Congo, Sudán del Sur, Uganda, etc.). La enfermedad que producen se llama enfermedad de Ébola que no deja de ser una FH indiferenciable de cualquier otra⁴.

Respecto al virus de Marburg existen dos sub-especies con reacciones inmunogénicas cruzadas, el RAVV el RANM y que también tienen distribuciones geográficas diferentes⁹, pero indistinguibles en términos de comportamiento clínico o epidemiológico. Mención especial merece el virus de Lassa, sin duda el principal agente causal de FH en términos absolutos pero que se presenta en forma endémica con varios centenares de casos reportados al año y raramente en forma de brotes disruptivos. La infección por virus causantes de FH se da sobre todo por contacto con las secreciones entre una persona infectada y una susceptible, iniciada a partir de un fenómeno de salto del reservorio selvático al hombre (*spill-over*).

Presentación epidemiológica de las FH

El análisis de los dos brotes más extensos descritos hasta ahora de fiebre de Marburg, anteriores a los más recientes de Guinea y Tanzania, ejemplifican los dos escenarios ante los que podemos encontrarnos:

El brote de la República Democrática del Congo (RDC) de 1999¹⁰

Este brote hubo lugar en la provincia de Haut-Uele en el Nordeste de esta República, entre Octubre del 1998 y septiembre del 2000. Ocurrió casi exclusivamente entre hombres jóvenes que tenían como nexo común el trabajo en minas informales de oro, y que estaban en contacto con una colonia de murciélagos *Rousettus aegyptus*. El brote fue debido esencialmente a un fenómeno repetido de *spill over* del virus de Marburg a los trabajadores de una mina concreta, con ocasionales transmisiones interhumanas. Se dio el caso de que al intento de eliminación de la colonia de murciélagos le siguió una reaparición recrudescida de los casos. Esto se explicó por la sustitución del nicho ecológico por parte de quirópteros no-inmunes que adquirieron la infección con cargas virales elevadas y favorecieron el salto inter-especie. Los análisis filogenéticos identificaron múltiples clones de virus de Marburg¹¹ lo que confirmó las repetidas introducciones del virus. En total hubo 153 casos con una mortalidad específica del 83%.

El brote de la Provincia de Uige, Angola 2005¹²

Se trató de un brote inicialmente nosocomial, donde un caso admitido en el centro sanitario pasó desapercibido e infectó a un cierto número de pacientes, sobre todo niños y jóvenes, y personal hospitalario en la provincia de Uige en el norte de Angola. A partir del foco hospitalario se inició una transmisión comunitaria persistente entre marzo y junio del 2005 que llegó hasta la capital, Luanda. Esta transmisión comunitaria no pudo atajarse por la reticencia, incluso con brotes de violencia, de la comunidad hacia los equipos sanitarios que no pudieron hacer los estudios de contactos de forma exhaustiva. Esto explica el elevado número de afectados (el mayor registrado en un brote de Marburg) con 422 casos declarados y 356 muertes (letalidad del 84%), y su prolongación en el tiempo. Desde un punto de vista filogenético, se confirmó el origen monoclonal de la cepa causante del brote, por lo que se excluyeron fenómenos de *spill-over* recurrentes que alimentasen el brote.

De estos dos ejemplos pueden deducirse importantes lecciones, corroboradas también por la experiencia con el virus del Ébola. La primera es que el típico lugar de amplificación y dispersión de un brote suelen ser los centros de salud, donde es atendido el caso índice, aún no identificado, y que infecta a personal o pacientes que después transmiten la infección. Esto fue patente en la crisis de Ébola de África del Oeste de 2014-2016 donde hubo una afectación desproporcionada de los trabajadores de salud¹³, y la intervención entre otros lugares de los centros sanitarios resultó capital. Pero también supuso una reticencia a usar estos servicios por parte de la población, identificados como centros de transmisión de la infección. Este miedo se prolongó más allá de lo objetivamente necesario y tuvo serias consecuencias en otros indicadores de salud: descenso de los partos institucionales, atenciones prenatales, cobertura vacunal, adherencia a tratamientos de tuberculosis, malaria, VIH, etc.^{14,15}

En segundo lugar, el ejemplo del brote de 1999 en RDC también previene sobre la intervención directa sobre la fuente de infección, que puede resultar contraproducente. No es un fenómeno original. En el caso de la rabia también las intervenciones en poblaciones huéspedes han producido una dispersión y un aumento en el riesgo de transmisión. Es un ejemplo sobre lo delicado que es intervenir de forma bruta sobre el ecosistema sin analizar los cambios más larvados en su equilibrio que han llevado a una situación de riesgo.

En tercer lugar, especialmente el brote en Angola, señala la importancia de la comunicación y la debida atención a los aspectos psico-sociales y antropológicos para facilitar la respuesta¹⁶. Los brotes de Ébola más recientes en RDC, en zonas de

elevado conflicto, se confrontaron con enormes dificultades de los equipos sanitarios para que la población aceptase a veces su mera presencia¹⁷.

Medidas preventivas y terapéuticas de las fiebres hemorrágicas

No existe un tratamiento específico validado y eficaz para ninguno de los agentes causales de fiebre hemorrágica, aunque se han probado algunos antiretrovirales y anticuerpos monoclonales con resultados limitados o dudosos respecto al virus del Ébola^{18,19}. El tratamiento es, esencialmente, de soporte con las debidas medidas de aislamiento estricto. Por lo tanto, un factor asociado a la mortalidad es la implementación precoz de estas medidas a través de una rápida detección de casos. Se ha observado que la letalidad específica en un brote desciende en la misma medida que se implementan las medidas de contención y diagnóstico. Este fenómeno no puede atribuirse simplemente a la detección precoz.

Las medidas profilácticas de distanciamiento social o higiénicas (p.ej. lavado de manos), aunque no impidan siempre la transmisión, sin duda la hacen menos virulenta al disminuir las cargas virales del inóculo y también las exposiciones repetidas. Ambos son factores de riesgo de gravedad. Este es un aspecto de la bioseguridad al que no se acostumbra a darle el valor debido. Por otro lado, solo existe una vacuna validada para la cepa Zaire de Ébola, y está en fase de ensayo clínico la vacuna análoga para la cepa de Sudan que ha sido responsable de los brotes más recientes²⁰. No existe a corto o medio plazo ningún candidato claro respecto a otros agentes causantes de FH (excepto para Dengue). Pero estas vacunas son solo útiles para la contención en cerco de la población en situación de brote, no para ser administradas de forma rutinaria a la población general.

¿Dónde residen los virus hemorrágicos?

Esta es una cuestión acuciante. Un examen de lo que se conoce sobre los ciclos zoonóticos de los virus responsables de FH solo puede aumentar el aura de misterio (y, por ende, la inquietud hacia ellos). Por ejemplo, no se conoce cuál es el reservorio selvático del virus de Ébola. El rol de los quirópteros y primates se considera como de simples poblaciones puente respecto a los humanos. En el caso del virus de Marburg sí que se ha aislado el virus completo y viable del murciélago frugívoro *R. aegyptiacus*, pero no se ha detectado en ningún posible artrópodo vector.

También es el caso de la fiebre de Lassa que se encuentra en ratas del género *Mastomys spp.*, unos roedores ubicuos que explican su elevada endemia, pero restringido inexplicablemente a África Occidental. Respecto a Crimea-Congo, se han descrito un amplio abanico de aves y mamíferos ungulados capaces de albergarlo sin enfermar, así como de especies de garrapatas, aunque se considera la más eficiente a nivel de transmisión *Hyalomma lusitanicus*²¹.

No solo se trata de conocer su reservorio o reservorios, sino sus ciclos naturales entre diferentes huéspedes. La complejidad de estos ciclos puede ser sorprendente y se conoce muy poco si se compara con los ciclos de la *Yersinia pestis*, probablemente la zoonosis mejor estudiada. Si bien se han elaborado mapas de riesgo epidémico, basados en variables ecológicas asociadas a la presencia de estos virus²²⁻²⁴, su emergencia resulta bastante impredecible. Esta incertidumbre la alimenta el cambiante escenario actual: la crisis climática, los movimientos de población, la perturbación de los equilibrios ecológicos, el acceso al medio natural. La aparición de Marburg en Guinea y Tanzania son un ejemplo. El brutal brote de Ébola en África Occidental también.

¿Una amenaza en ciernes o ya real? El virus de Crimea-Congo (VCC)

El VCC no responde al paradigma de los virus mencionados en este artículo. Se trata también de una zoonosis pero en este caso transmitida por garrapatas. Las garrapatas del género *Hyalomma* son las transmisoras más eficientes, especialmente *H. lusitanicus*²¹. Son especies ubicuas en el medio natural y pueden infestar mamíferos y aves, muchos de los cuáles considerados reservorios asintomáticos del virus. El VCC es endémico en buena parte de Europa y Asia y se han observado prevalencias remarcables de anticuerpos en población humana en el Este de Europa²⁵. En nuestro país solo ha producido casos esporádicos (poco más de media docena durante la última década)²⁶, pero tiene el potencial epidémico de transmisión inter-humana como demuestran los brotes registrados recientemente en Afganistán, de nuevo con origen en un centro de Salud, y que sigue el mismo modelo de amplificación observado en Marburg y Ébola²⁷. Por lo tanto, es prácticamente el único causante de FH endémico de nuestro entorno capaz de producir brotes locales. Cabe remarcar que la persistencia del estío ha favorecido la proliferación de garrapatas en el medio natural²⁸. Los paseantes habituales del medio natural lo corroboran de forma empírica. Aún más, los estudios de seroprevalencia en poblaciones de mamíferos selváticos indican que el VCC circula con cierta intensidad en nuestro entorno, especialmente en poblaciones de ungulados²⁹.

Todo indica, pues, que el riesgo de que aparezcan nuevos casos de VCC en cualquier punto de la geografía de nuestro país está en aumento. Que no los observemos no significa que las condiciones no estén ya presentes para que se den de forma regular cuando la intensidad de circulación del VCC sea lo suficientemente elevada, así como el contacto entre reservorios y humanos. Como en los casos anteriores de Marburg y Ébola la primera línea donde seguramente se detectarán, y se darán las circunstancias más adecuadas para provocar un brote, serán los centros de Salud.

Discusión y lecciones que hay que aprender

Como toda zoonosis, no puede abordarse la amenaza de las FH en términos de erradicación. Su prevención exige diferentes niveles de acción, desde la prevención primaria que consiste en mantener los ecosistemas ricos y estables (aunque esto vale también para la salud global en general y nuestra propia supervivencia), hasta las diferentes fases de prevención y control de brotes específicos: vigilancia epidemiológica, atención clínica a los afectados, estudio de contactos, mitigación de efectos directos e indirectos y análisis y aprendizaje final. En nuestro contexto vale la pena poner el acento en ciertos aspectos específicos a partir de las experiencias previas.

1. Hay que asumir que la posibilidad de aparición importada o local de los agentes causales descritos, o de nuevos agentes potencialmente causales de FH en humanos, no cesará de crecer. Esto lo ejemplifica la reciente descripción del virus de Lloviu, en Asturias, a raíz de una mortandad masiva en murciélagos de la cueva que ha dado nombre al patógeno que se aisló, y que pertenece también a la familia *filoviridae* como Marburg y Ébola³⁰. No se ha demostrado que tenga capacidad de afectar a los humanos, pero de todas formas, las FH tanto si son importadas (Marburg, Ébola, Lassa) como locales (VCC), deben estar en el radar de la sospecha clínica habitual.
2. Ante un caso sospechoso o confirmado de FH, la primera pregunta que debemos plantearnos es si estamos ante un evento esporádico debido al azar equivalente a un rayo caído sobre un desprevenido excursionista, como ocurren hasta ahora con los casos de VCC en nuestro país, o ante el caso índice de un brote más extenso tanto si es debido a múltiples introducciones del virus desde su reservorio selvático o a cadenas de transmisión inter-humanas a partir de casos importados o de un fenómeno aislado de *spill-over*. Las acciones para parar el brote son diferentes, aunque hay

que tener en cuenta que los dos fenómenos pueden ser concomitantes. Combinar de forma rápida la investigación epidemiológica clásica con la epidemiología molecular puede guiar la respuesta.

3. Atendiendo a las experiencias previas en países endémicos de las FH más conocidas, hay que poner especial atención en los centros sanitarios porque muy probablemente serán los primeros donde se detectará el caso o los casos, y son los lugares más indicados para que se produzcan fenómenos de amplificación a través de la infección por transmisión interhumana.

Los protocolos vigentes ante casos sospechosos de FH, como el que se activó durante el brote de Marburg en Guinea para detectar la importación de casos son imprescindibles. A pesar de esto, estos protocolos adolecen de una rigidez que los puede hacer contraproducentes. Cuando se notifica una sospecha de FH, se activan una serie de medidas muy aparatosas que producen una disrupción del funcionamiento de un centro sanitario (p.ej. el aislamiento total de la planta donde se encuentre el caso). No hay un paso intermedio ante una baja sospecha o una sospecha no confirmada. Esto tiene como consecuencia que se demore al máximo antes de lanzar las campanas al vuelo con el consiguiente riesgo de que estas medidas no surtan el efecto esperado porque se tardó demasiado en implementarlas. La otra consecuencia sería el síndrome que podríamos llamar de *“que viene el lobo”*, que puede conllevar a bajar la guardia ante un evento hasta que, efectivamente, el lobo ha entrado en el corral. En nuestra opinión los protocolos deberían contemplar situaciones intermedias de forma que, si los casos sospechosos llegan a confirmarse, las medidas mitiguen en gran medida los posibles efectos (p.ej. el simple aislamiento individualizado de un caso con baja sospecha en una habitación y su atención con medidas de bioseguridad estándar). Esta flexibilidad razonable evitaría efectos contraproducentes como los que hemos mencionado. Otra consecuencia derivada del abuso de los protocolos es que pueden sacar del campo de sospecha los verdaderos casos. No siempre un caso cumple todos los requisitos descritos en el documento oficial, como provenir del país donde hay un brote concreto. No debe olvidarse, por ejemplo, que a principios de marzo del 2020 en España la definición de caso sospechoso de Covid-19 aún incluía la relación con Italia. A esas alturas el SARS-CoV-2 estaba circulando en todos los estratos sociales, especialmente en las residencias geriátricas.

4. Otra lección que debe ser asimilada es el manejo de la comunicación ante un caso o brote que provoca inevitablemente

una gran alarma social. Esta alarma puede ser el principal escollo en términos de control de una situación concreta. Incluso la falta de control en la información puede llevar a estragos mayores que la infección en sí, con la disrupción del sistema sanitario o con la aparición de actitudes de evitación. Este no es un fenómeno particular de los países en vías de desarrollo. Según informaciones transmitidas personalmente al autor de este artículo, hubo actitudes de evitación en algunos servicios del Hospital de La Paz de Madrid, cuando se atendió el caso de Ébola del misionero español en Sierra Leona que fue trasladado de urgencia y que provocó un caso de transmisión nosocomial³¹. La estrategia de comunicación debe ser la prioridad después de asegurar una adecuada atención clínica de los casos, en el momento en que se declara un brote de este tipo. Hay unas normas básicas que son fáciles de seguir: una sola fuente oficial de información, unos canales muy concretos para transmitirla, que sean mensajes claros y comprensibles que generen confianza, y un correcto manejo de la información disponible sobre el posible agente infeccioso y el brote en sí mismo. Y en caso de brotes extensos, una respuesta convincente para contrarrestar los bulos que inevitablemente surgen en estas situaciones.

- La intervención en un brote no debe terminar formalmente con la desaparición de casos y cadenas de transmisión activas, sino que debe contemplar la mitigación de los efectos colaterales del mismo. Un brote epidémico y especialmente de una FH puede provocar una importante disrupción social y económica. La respuesta debe plantear ya desde el inicio como van a mitigarse estos efectos (p.ej. como evitar la disrupción de los servicios sanitarios regulares). Estos efectos colaterales pueden ser más importantes que el impacto directo del agente infeccioso, e incluyen desde los efectos en la actividad económica hasta mantener la confianza en el sistema sanitario.

Finalmente, la no observación de casos de FH en Europa no significa que no haya las condiciones para que estos se produzcan. Es más, incluso pueden ser muy óptimas con elevada presencia de reservorios, poblaciones puente, vectores y contacto con humanos y solo falta la presencia del agente infeccioso para que se produzca una situación epidémica. Desde esta perspectiva, su aparición abrupta no debería sorprendernos.

Bibliografía

- Sibomana O, Kubwimana E. First-ever Marburg virus disease outbreak in Equatorial Guinea and Tanzania: An imminent crisis in West and East Africa. *Immun Inflamm Dis*. 2023;11(8):e980. doi: 10.1002/iid3.980.
- Happi AN, Happi CT, Schoepp RJ. Lassa fever diagnostics: past, present, and future. *Curr Opin Virol*. 2019;37:132-8. doi: 10.1016/j.coviro.2019.08.002.
- Comer JE, Brasel T, Massey S, Beasley DW, Cirimotich CM, Sanford DC, et al. Natural History of Marburg Virus Infection to Support Medical Countermeasure Development. *Viruses*. 2022;14(10):2291. doi: 10.3390/v14102291.
- Malvy D, McElroy AK, de Clerck H, Günther S, van Griensven J. Ebola virus disease. *Lancet*. 2019;393(10174):936-48. doi: 10.1016/S0140-6736(18)33132-5.
- Rugarabamu S, Mwanyika GO, Rumisha SF, Sindato C, Lim HY, Misinzo G, et al. Seroprevalence and associated risk factors of selected zoonotic viral hemorrhagic fevers in Tanzania. *Int J Infect Dis*. 2021;109:174-81. doi: 10.1016/j.ijid.2021.07.006.
- Nyakarahuka L, Schafer IJ, Balinandi S, Mulei S, Tumusiime A, Kyondo J, et al. A retrospective cohort investigation of seroprevalence of Marburg virus and ebolaviruses in two different ecological zones in Uganda. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):461. doi: 10.1186/s12879-020-05187-0.
- Timothy JWS, Hall Y, Akoi-Boré J, Diallo B, Tipton TRW, Bower H, et al. Early transmission and case fatality of Ebola virus at the index site of the 2013-16 west African Ebola outbreak: a cross-sectional seroprevalence survey. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(4):429-38. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30791-6.
- Kamorudeen RT, Adedokun KA, Olarinmoye AO. Ebola outbreak in West Africa, 2014 - 2016: Epidemic timeline, differential diagnoses, determining factors, and lessons for future response. *J Infect Public Health*. 2020 ;13(7):956-62. doi: 10.1016/j.jiph.2020.03.014.
- Zehender G, Sorrentino C, Veo C, Fiaschi L, Giofrè S, Ebranati E, et al. Distribution of Marburg virus in Africa: An evolutionary approach. *Infect Genet Evol*. 2016;44:8-16. doi: 10.1016/j.meegid.2016.06.014.
- Ligon BL. Outbreak of Marburg hemorrhagic fever in Angola: a review of the history of the disease and its biological aspects. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2005;16(3):219-24. doi: 10.1053/j.spid.2005.05.001.
- Colebunders R, Tshomba A, Van Kerkhove MD, Bausch DG, Campbell P, Libande M, et al.; International Scientific and Technical Committee "DRC Watsa/Durba 1999 Marburg Outbreak Investigation Group". Marburg hemorrhagic fever in Durba and Watsa, Democratic Republic of the Congo: clinical documentation, features of illness, and treatment. *J Infect Dis*. 2007;196 Suppl 2:S148-53. doi: 10.1086/520543.
- Bausch DG, Nichol ST, Muyembe-Tamfum JJ, Borchert M, Rollin PE, Sleurs H, et al. International Scientific and Technical Committee for Marburg Hemorrhagic Fever Control in the Democratic Republic of the Congo. Marburg hemorrhagic fever associated with multiple genetic lineages of virus. *N Engl J Med*. 2006;355(9):909-19. doi: 10.1056/NEJMoa051465.
- Ligon BL. Outbreak of Marburg hemorrhagic fever in Angola: a review of the history of the disease and its biological aspects. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2005 Jul;16(3):219-24. doi: 10.1053/j.spid.2005.05.001. PMID: 16044395; PMCID: PMC7130051.
- Selvaraj SA, Lee KE, Harrell M, Ivanov I, Allegranzi B. Infection Rates and Risk Factors for Infection Among Health Workers During Ebola and Marburg Virus Outbreaks: A Systematic Review. *J Infect Dis*. 2018;218(suppl_5):S679-S689. doi: 10.1093/infdis/jiy435.

14. Azmat SK, Ali M, Siddiqui FJ, Tirmizi SFA, Kiarie J. Scoping Review on the Impact of Outbreaks on Sexual and Reproductive Health Services: Proposed Frameworks for Pre-, Intra-, and Post-outbreak Situations. *Biomed Res Int.* 2021;2021:9989478. doi: 10.1155/2021/9989478.
15. Wilhelm JA, Helleringer S. Utilization of non-Ebola health care services during Ebola outbreaks: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2019;9(1):010406. doi: 10.7189/jogh.09.010406.
16. Stellmach D, Beshar I, Bedford J, du Cros P, Stringer B. Anthropology in public health emergencies: what is anthropology good for?. *BMJ Glob Health.* 2018;3(2):e000534. doi: 10.1136/bmjgh-2017-000534.
17. Nguyen VK. An Epidemic of Suspicion - Ebola and Violence in the DRC. *N Engl J Med.* 2019;380(14):1298-9. doi: 10.1056/NEJMp1902682.
18. Diakou KI, Mitsis T, Pierouli K, Papakonstantinou E, Bongcam-Rudloff E, Wayengera M, Vlachakis D. Ebola Virus Disease and Current Therapeutic Strategies: A Review. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1339:131-7. doi: 10.1007/978-3-030-78787-5_18.
19. Liu CH, Hu YT, Wong SH, Lin LT. Therapeutic Strategies against Ebola Virus Infection. *Viruses.* 2022;14(3):579. doi: 10.3390/v14030579.
20. Tomori O, Kolawole MO. Ebola virus disease: current vaccine solutions. *Curr Opin Immunol.* 2021;71:27-33. doi: 10.1016/j.coi.2021.03.008.
21. Hawman DW, Feldmann H. Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(7):463-77. doi: 10.1038/s41579-023-00871-9.
22. Pigott DM, Golding N, Mylne A, Huang Z, Weiss DJ, Brady OJ, et al. Mapping the zoonotic niche of Marburg virus disease in Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2015;109(6):366-78. doi: 10.1093/trstmh/trv024.
23. Pigott DM, Milllear AI, Earl L, Morozoff C, Han BA, Shearer FM, et al. Updates to the zoonotic niche map of Ebola virus disease in Africa. *Elife.* 2016;5:e16412. doi: 10.7554/eLife.16412.
24. Mylne AQ, Pigott DM, Longbottom J, Shearer F, Duda KA, Messina JP, et al. Mapping the zoonotic niche of Lassa fever in Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2015 Aug;109(8):483-92. doi: 10.1093/trstmh/trv047. Epub 2015 Jun 17. PMID: 26085474; PMCID: PMC4501400.
25. Monsalve-Arteaga L, Alonso-Sardón M, Muñoz Bellido J, et al. Seroprevalence of Crimean-Congo hemorrhagic fever in humans in the World Health Organization European region: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(3):e0008094. doi: 10.1371/journal.pntd.0008094.
26. Lorenzo Juanes HM, Carbonell C, Sendra BF, López-Bernus A, Bahamonde A, Orfao A, et al. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, Spain, 2013-2021. *Emerg Infect Dis.* 2023;29(2):252-9. doi: 10.3201/eid2902.220677.
27. Gaina A, Tahoun M, Mashal O, Safi H, Alizai F, Jalil H, et al. The largest reported outbreak of CCHF in hospital settings: lessons from Kandahar, Afghanistan. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(9):e330-e331. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00478-4. Diario El Mundo, 23 de Agosto 2023. "El aumento de las garrapatas en España: síntomas y cómo evitar sus picaduras". Disponible en <https://www.elmundo.es/ciencia-y-salud/salud/2023/08/07/64d0bc0ce9cf4abf5e8b459a.html> (Accedido el 11/10/2023).
28. Monsalve-Arteaga L, Alonso-Sardón M, Muñoz Bellido JL, Vicente Santiago MB, Vieira Lista MC, López Abán J, et al. Seroprevalence of Crimean-Congo hemorrhagic fever in humans in the World Health Organization European region: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(3):e0008094. doi: 10.1371/journal.pntd.0008094.
29. Espunyes J, Cabezón O, Pailler-García L, Dias-Alves A, Lobato-Bailón L, Marco I, Ribas MP, et al. Hotspot of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Seropositivity in Wildlife, Northeastern Spain. *Emerg Infect Dis.* 2021;27(9):2480-4. doi: 10.3201/eid2709.211105.
30. Görföl T, Tóth GE, Boldogh SA, Jakab F, Kemenesi G. Lloviu Virus in Europe is an Emerging Disease of Concern. *Ecohealth.* 2022;19(1):5-7. doi: 10.1007/s10393-021-01574-4.
31. *La Vanguardia*, 6/10/2014. "Una enfermera que atendió al misionero García Viejo, contagiada por ébola". Disponible en <https://www.lavanguardia.com/salud/20141006/54416808823/enfermera-atendio-misionero-garcia-viejo-contagiada-ebola.html> (Accedido el 11/10/2023).