



Revisión

Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, otra enfermedad emergente

Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, another emerging disease

Ángel San Miguel¹ y José M.^a Eiros Bouza²

Servicios de ¹Análisis Clínicos y ²Microbiología. Hospital Universitario Río Hortega. Facultad de Medicina. Valladolid

Recibido: 11/09/2020
Aceptado: 16/11/2020

Correspondencia: Ángel San Miguel Hernández. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Río Hortega. C/ Dulzaina, 2. 47012. Valladolid
e-mail: asanmi@saludcastillayleon.es

Palabras clave:

Virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo. Garrapatas. Mortalidad.

Keywords:

Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. Ticks. Mortality.

RESUMEN

Recientemente, apareció un nuevo caso mortal de fiebre hemorrágica de Crimea-Congo en Salamanca, un varón de 69 años y que había presentado una sintomatología inespecífica. Su estado se fue agravando y se descubrió una lesión negruzca en una pierna, justo donde en días previos había sufrido una picadura de garrapata.

La fiebre hemorrágica de Crimea-Congo es una enfermedad febril leve que puede progresar a un cuadro hemorrágico grave y a menudo mortal. Se la considera una enfermedad emergente en países de Europa oriental y una de las enfermedades transmitidas por garrapatas con mayor extensión a nivel mundial.

ABSTRACT

Recently, a new fatal case of Crimean-Congo hemorrhagic fever appeared in Salamanca, a 69-year-old man who had presented nonspecific symptoms.

His condition worsened and a blackish lesion was discovered on one leg, just where he had suffered a tick bite in previous days. Crimean-Congo hemorrhagic fever is a mild febrile illness that can progress to severe and often fatal bleeding. It is considered an emerging disease in eastern European countries and one of the most widespread tick-borne diseases worldwide.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

DOI: 10.20960/revmedlab.00044

San Miguel Á, Eiros Bouza JM. Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, otra enfermedad emergente. Rev Med Lab 2020;1(3):120-126

INTRODUCCIÓN

Los acontecimientos relativos a la aparición de un caso de virus de la fiebre hemorrágica Crimea-Congo (FHCC) en España, que resultó fatal y la infección de una profesional sanitaria que le atendió, fue comunicado en 2016. Recientemente, ha aparecido un nuevo caso mortal de FHCC en Salamanca; un varón de 69 años y que había presentado una sintomatología inespecífica, por la que se encontraba en tratamiento. Su estado se fue agravando y se le descubrió una lesión negruzca en una pierna, justo donde en días previos había sufrido una picadura de garrapata. El paciente murió días antes de conocerse el diagnóstico.

La emergencia de un virus, que es habitual de otras latitudes causando infecciones en seres humanos, es una realidad esperable. El término de enfermedades virales emergentes engloba tanto las de nueva aparición en la población, como aquellas previamente conocidas en un momento determinado y que presentan un aumento exponencial en su incidencia en forma de epidemias o brotes o modifican su distribución geográfica.

Los mecanismos que facilitan la expansión de estos virus se pueden clasificar en tres grupos. Primeramente, mediante la aparición de un virus desconocido, gracias a la evolución de una nueva variante. En segundo término, es que puede acontecer un salto interespecie, introduciéndose un nuevo huésped en el ciclo vital del virus. En último lugar, se puede producir la expansión geográfica de un virus tradicionalmente limitado a un nicho ecológico, en el que originariamente surgió.

Esos agentes comparten una serie de características que establecen el modelo de virus emergente como es, el poseer el genoma ARN, ser zoonóticos, vehiculados por vectores y trasmisibles al ser humano. De manera concomitante, el virus puede adquirir capacidad para reconocer receptores conservados en varias especies al tiempo que puede implicarse en ecosistemas que favorezcan la expansión del virus (1). Un aspecto molecular relevante es que los propios virus pueden llegar a adaptarse al medio, más aún cuando su genoma es ARN, en cuya replicación las ARN polimerasas asumen una alta tasa de errores que pueden facilitar cambios que conlleven la unión a receptores o que condicionen una respuesta inmune diferente a la generada frente a las cepas predecesoras (2).

Existen diversos factores que contribuyen a facilitar la emergencia de las infecciones víricas que conceptualmente son inherentes a la población, provocados por conflictos bélicos que desplazan a millones de personas. La OMS considera que en año 2025 el 65 % de la población mundial vivirá en las ciudades. También el cambio climático global afecta fuertemente, ya que en ocasiones provoca la migración de especies animales, potenciales vectores, en busca de un ambiente favorable en el que también influye la disponibilidad de agua. Con el calentamiento global se favorece el asentamiento en zonas donde anteriormente no habitaba el vector. Un factor clave que favorece la expansión es la

pobreza. Las desigualdades sociales favorecen el hacinamiento y unas condiciones sanitarias deficientes en los grupos poblacionales más desfavorecidos, lo que aumenta probablemente la probabilidad de transmisión entre humanos y entre especies (3).

A lo largo de la historia, los viajes han conllevado en muchas ocasiones la expansión de enfermedades infecciosas como la viruela o aquellas asociadas a roedores.

Aunque actualmente existen grandes avances en las comunicaciones y alertas sanitarias, también existe un mayor flujo de viajeros por todo el mundo, lo que puede hacer que un vector o un individuo infectado pueda desplazarse muy lejos, introduciendo el virus en un nuevo hábitat (4).

La importancia de la FHCC en nuestro país se debe a que tiene un potencial riesgo de circulación del virus, debido a la situación geográfica que tenemos por la proximidad al continente africano y también por ser lugar de tránsito obligado de aves migratorias, la amplia presencia del vector implicado en la transmisión de esta enfermedad y las condiciones climáticas, similares a las zonas donde se ha evidenciado esta circulación.

La emergencia de la FHCC y su impacto en el sur y este de Europa se debe a los cambios climáticos y ecológicos y, además, a factores antropogénicos, como es el cambio en la utilización de la tierra, las prácticas agrícolas, la caza y el desplazamiento del ganado que parece tener un impacto en la población de garrapatas y sus huéspedes, ya que esto se asocia a un aumento en la población de liebres, que, junto con la gran maleza en el campo debido a la disminución de la actividad agrícola, se han relacionado con el incremento en la población de garrapatas y de los reservorios. Debido a esta amplia distribución del vector, a la gran cantidad de animales que pueden actuar como hospedadores y a la climatología favorable en los países mediterráneos es posible que continúe ampliándose en el futuro.

La infección por el virus FHCC es una enfermedad generalmente mortal. En general durante los primeros días de la enfermedad, lo más habitual es que no se produzca una respuesta de anticuerpos medibles, de modo que en esos casos el diagnóstico se realiza mediante la detección del virus o de su ARN en muestras de sangre o tejidos.

La manipulación de las muestras de los pacientes con sospecha de infección por el virus de la FHCC, entrañan un riesgo biológico extremo y por tanto deben manipularse con el máximo nivel de bioseguridad, excepto en el caso de que en las muestras se haya procedido a inactivar el virus por diferentes medios y así poder reducir este nivel de bioseguridad.

FIEBRE HEMORRÁGICA DE CRIMEA-CONGO

La FHCC es una antropozoonosis causada por un virus del género *Nairovirus*, perteneciente a la familia *Bunyavididae*. Se trata de una enfermedad vírica,

emergente en Europa occidental, que es transmitida mediante la picadura de una garrapata, principalmente *Hyalomma spp.* (5).

En la figura 1, aparece recogida la fotografía del virus FHCC (A) y su estructura (B).

El virus de la FHCC se transmite a las personas ya sea por la picadura de garrapatas o por contacto con la sangre o tejidos de animales. Puede haber transmisión entre seres humanos, en casos de contacto con sangre, secreciones, órganos u otros líquidos corporales de personas infectadas o por el contacto con fluidos o excreciones de pacientes sintomáticos o por sus fómites.

En la figura 2 aparece recogida la garrapata trasmisora de la FHCC.

La evolución de esta infección en el ser humano es característica y presenta cuatro fases diferentes: de incubación, prehemorrágica, hemorrágica y periodo de convalecencia. Pero 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.

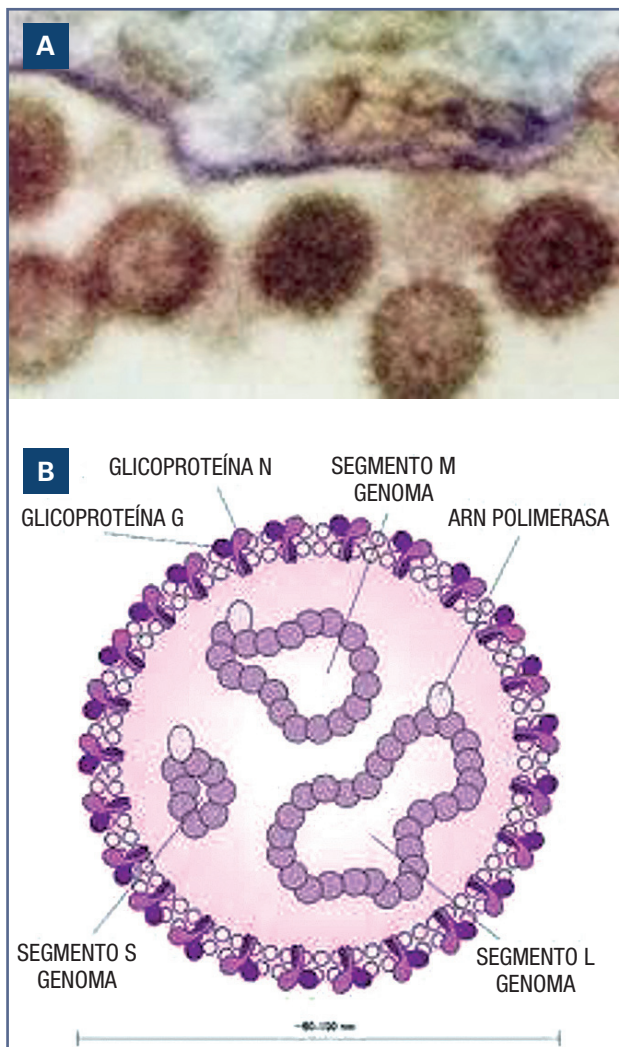


Figura 1 – Fotografía del virus FHCC (A) y su estructura (B) (tomadas del Centro de vigilancia Sanitaria Veterinaria (UCM)).



Figura 2 – Garrapata trasmisora de la FHCC.

La FHCC es endémica en África, los Balcanes, Oriente Medio y Asia, en los países situados por debajo de los 50° de latitud norte, que es el límite geográfico de la garrapata *Hyalomma spp.*, que constituye su vector principal.

En diferentes estudios (5-7) se concluye que las aves migratorias procedentes principalmente de África, pueden ser las portadoras de estas garrapatas a nuestro país. Esto, junto con los condicionantes del cambio climático en la distribución de los vectores de *Hyalomma marginatum* en Europa y especialmente en la Península Ibérica, hacen necesaria la realización de encuestas activas que deben llevarse a cabo de forma rutinaria en las áreas adecuadas para el establecimiento exitoso de estas garrapatas.

En España, desde 2010, se ha detectado circulación del virus de la FHCC en garrapatas capturadas en la provincia de Cáceres. En septiembre de 2016 se diagnosticó el primer caso humano, asociado al contacto con una garrapata en la provincia de Ávila y un segundo caso en un profesional sanitario al que se le atendió en la Comunidad de Madrid. En estudios posteriores se ha confirmado la presencia de virus de la FHCC en garrapatas capturadas sobre animales silvestres en municipios de siete comarcas estudiadas de las comunidades autónomas de Extremadura, Castilla La Mancha, Castilla y León y Madrid (5-7).

En la figura 3 aparece recogida la distribución de los casos por FHCC en el mundo.

Se recomienda reforzar la prevención de picaduras por garrapatas en las zonas de riesgo, difundir información sobre las medidas para evitar la transmisión de la enfermedad, y realizar vigilancia activa de la enfermedad en humanos con el fin de detectar de forma precoz posibles casos y limitar su propagación.

El virus se transmite a las personas ya sea por la picadura de garrapatas o por contacto con la sangre o tejidos de animales infectados durante la matanza, ya que está presente en ganado bovino salvaje y doméstico como ciervos, ovejas, cabras y liebres. Puede haber transmisión entre seres humanos en casos de contacto estrecho con sangre, secreciones, órganos u otros líquidos corporales de personas infectadas, por lo que la duración del periodo de incubación depende del modo de contagio del virus.

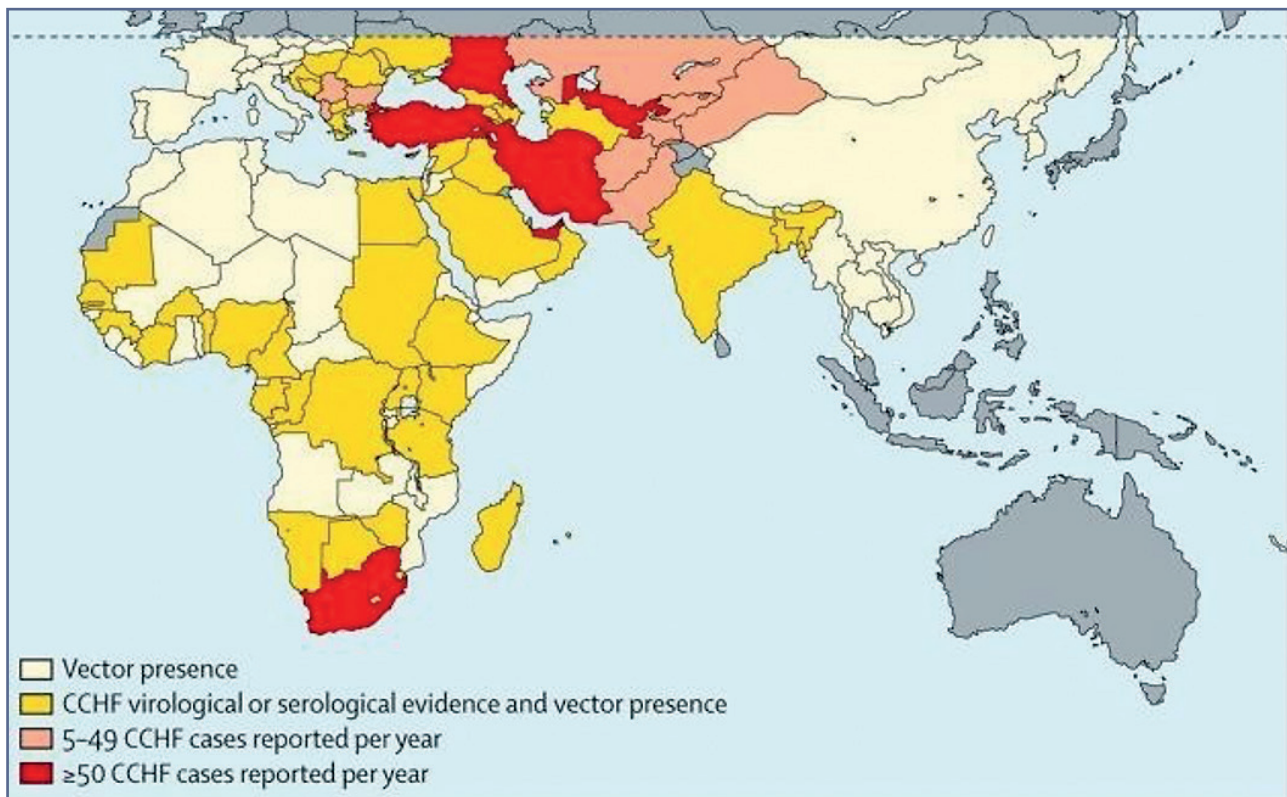


Figura 3 – Prevalencia de casos detectados de FHCC en el mundo (6).

Después de la picadura de garrapata, la fase de incubación es generalmente de uno a tres días, con un máximo de nueve días. El periodo de incubación tras el contacto con sangre o tejidos infectados es normalmente de cinco o seis días, con un máximo documentado de trece días.

Los síntomas comienzan de forma súbita, en forma de fiebre, mialgia (dolor muscular), mareo, dolor y rigidez de cuello, lumbago, cefalea, irritación de los ojos y fotofobia (hipersensibilidad a la luz). Puede haber náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y dolor de garganta al principio, seguidos de bruscos cambios de humor y confusión. Al cabo de dos a cuatro días, la agitación puede dar paso a somnolencia, depresión y debilidad, y puede aparecer dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, con hepatomegalia detectable.

Otros signos clínicos posibles son taquicardia, adenopatías y erupción petequeal en las mucosas internas, como por ejemplo en la boca y en la piel. Las petequias pueden dar paso a erupciones más grandes llamadas equimosis, así como a otros fenómenos hemorrágicos.

También se encuentran signos de hepatitis, y los pacientes más graves pueden sufrir un rápido deterioro renal, o insuficiencia hepática o pulmonar a partir del quinto día.

La tasa de mortalidad asociada es de aproximadamente un 30 %, y la muerte sobreviene durante la segunda semana. Entre los pacientes que se recuperan, la mejoría comienza generalmente al noveno o décimo día tras la aparición de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico principalmente se asienta en la sospecha clínica. En el caso de la FHCC, el desarrollo de fiebre en un paciente que haya podido ser picado por garrapatas y si, además, es de un país donde se encuentre presente el artrópodo vector, y en el que se tiene constancia que circula el virus, es recomendable realizarle análisis de sangre, que incluye un hemograma, pruebas de coagulación, pruebas de las enzimas hepáticas y pruebas específicas frente al virus FHCC.

Además de las manifestaciones hemorrágicas, en cuanto a las pruebas de laboratorio, en el hemograma el parámetro más característico alterado es el número de plaquetas y de las alteraciones de la coagulación, el alargamiento del tiempo de protrombina (TP).

En función de su resultado se orientarán las causas y se realizarán pruebas mucho más específicas que van desde la determinación de pruebas para la detección de anticuerpos a la realización de pruebas moleculares como la PCR o el cultivo.

En general, para el diagnóstico de la infección por el virus FHCC se utilizan técnicas similares a las que se utilizan en la detección de otras enfermedades víricas.

La infección por el virus de la FHCC puede diagnosticarse mediante diferentes pruebas específicas de laboratorio, que son:

- *Detección de los anticuerpos* frente al virus FHCC mediante ensayos por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA).

- *Detección de antígenos del virus*, mediante la detección de las proteínas del virus que pueden detectarse en sangre o plasma de los pacientes infectados.
- *Detección del material genético del virus mediante la técnica de PCR*. Al tratarse de un virus ARN existe un paso previo para convertir este ARN en ADN que se denomina transcripción reversa (RT-PCR), y se estudia amplificando el material genético de forma exponencial ya que confiere a la técnica una elevadísima sensibilidad para detectar pequeñas cantidades del virus en la muestra. Al tratarse de una enfermedad grave, en general durante los primeros días se realiza esta prueba ya que no existe una respuesta de anticuerpos medible.
- *Aislamiento del virus y crecimiento en cultivos celulares*, pero tienen mayor riesgo porque requieren una mayor manipulación de virus.
- *Seroneutralización*. Consiste en el análisis de la presencia en una muestra de anticuerpos capaces de neutralizar al virus y que reducen el efecto citopático en cultivos celulares.

En el caso de la FHCC lo mejor sería, en cuanto a sensibilidad y especificidad, realizar una PCR en el inicio del comienzo de los síntomas, pero hay que decir que unas pruebas negativas no excluirían la infección por la FHCC y las manifestaciones clínicas deben ser prioritarias para prevención de las actuaciones de los profesionales sanitarios.

En cuanto al diagnóstico diferencial hay que decir que la FHCC es difícil de diferenciar de otras enfermedades infecciosas febriles, sobre todo al inicio de la enfermedad. Por lo que también hay que descartar la malaria, las infecciones por rickettsias, fiebre tifoidea, leptospirosis y meningococo.

Los análisis de las muestras de los pacientes entrañan un riesgo biológico extremo y solo deben llevarse a cabo en condiciones de máxima contención biológica. No obstante, si las muestras son inactivadas previamente, estas pueden ser manipuladas en un entorno de bioseguridad básico.

En la figura 4 se observa la evolución de la respuesta inmunitaria en función de las técnicas de diagnóstico de laboratorio empleadas.

El tratamiento general de sostén contra los síntomas es la principal opción; además también se utiliza la ribavirina.

En cuanto a la prevención y control, estas se centran en el control en animales y garrapatas y reducir el riesgo de infección humana.

Es difícil prevenir o controlar la infección en los animales y las garrapatas, debido a que tanto el ciclo garrapata-animal-garrapata, como la infección de los animales domésticos suelen pasar desapercibidos. Y las garrapatas que pueden actuar como vector son numerosas y están muy extendidas, de modo que combatir las con acaricidas (productos químicos que las matan), solo es una opción viable en las instalaciones ganaderas. No se dispone de vacunas para los animales.

En cuanto a la segunda, aunque se ha desarrollado una vacuna inactivada derivada de cerebro de ratón, utilizada a pequeña escala en Europa oriental, actualmente no hay ninguna vacuna segura y eficaz ampliamente disponible para su uso humano.

Ante la falta de una vacuna, la única manera de reducir la infección humana es la sensibilización sobre los factores de riesgo y la educación de la población acerca de las medidas que pueden adoptarse para reducir la exposición al virus.

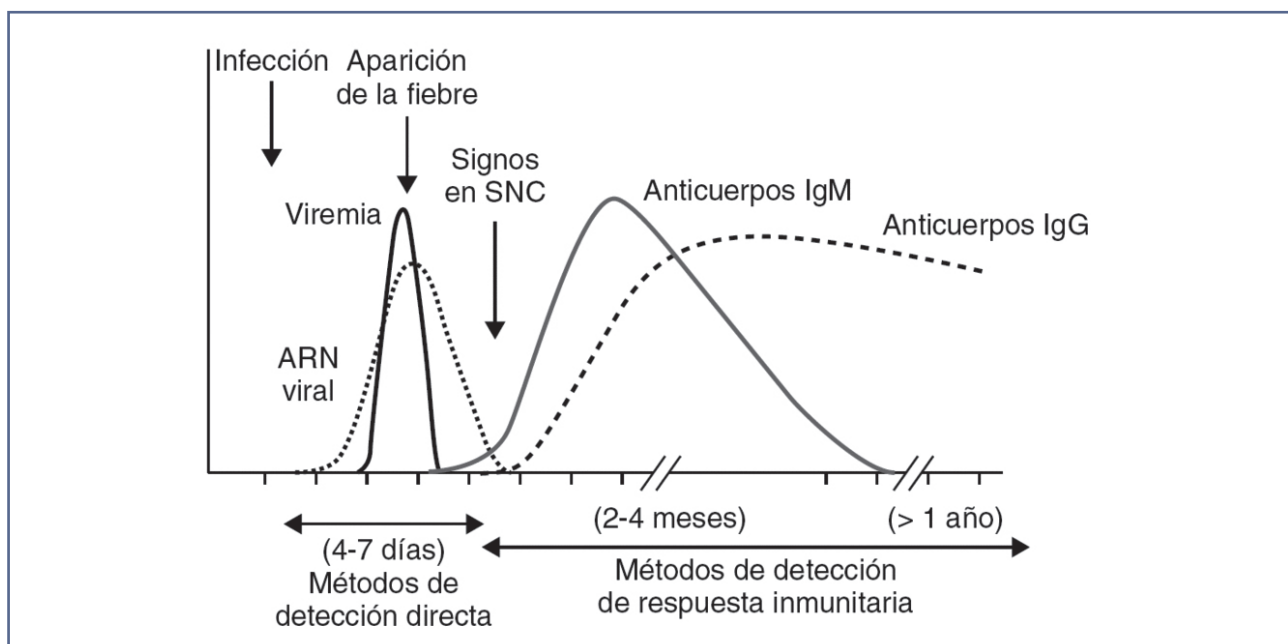


Figura 4 – Evolución de la respuesta inmunitaria producida por el virus de la FHCC (6).

Entre las medidas para reducir el riesgo de transmisión de garrapatas en humanos, tenemos (5,6):

- Hay que usar ropa protectora, como manga larga y pantalones largos.
- Hay que usar ropa de color claro para poder detectar fácilmente las garrapatas adheridas a ella.
- Hay que usar acaricidas autorizados como son los productos químicos que matan las garrapatas en la ropa.
- Hay que examinar regularmente la ropa y la piel en busca de garrapatas y, en caso de encontrar alguna, eliminarla.
- Aplicar repelentes autorizados en la piel y la ropa.
- Hay que procurar eliminar o controlar las infestaciones por garrapatas en los animales y en los establos y graneros.
- Y hay que evitar las zonas en que abundan las garrapatas, especialmente en determinadas estaciones.

Se han realizado diferentes investigaciones en España a lo largo de los años en las que se ha estudiado este virus en diferentes garrapatas de nuestro país y de Marruecos, así como el perfil serológico de los pacientes (8-11), además de otros muchos estudios en diferentes partes del mundo (12-38).

BIBLIOGRAFÍA

1. Sanchez-Seco Fariñas MP, Muñoz García de Paredes P, Eiros Bouza JM. Viriasis emergentes. En: Ausina Ruiz V, Moreno Gillén, directores. Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2006. pp. 1007-13.
2. Rasmussen AL, Katxen MG. Genomic signatures of emerging viruses. A new era of systems epidemiology. *Cell Host Microbe* 2016;19:611-8.
3. De Wit, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2016;19:523-34.
4. Biek R, Leal LA. The landscape genetics of infectious disease emergence and spread. *Mol Ecol* 2010;19:3515-31.
5. Prevención de las Enfermedades transmitidas por garrapatas Castilla y León. Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/ciudadanos/en/sanidadambiental/enfermedades-transmitidas-garrapatas> (recuperado el 29 de agosto de 2020).
6. Informe de situación y evaluación del riesgo de transmisión del virus de fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (FHCC) en España. 2019. Disponible en: https://www.msccbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/analisisituacion/doc/ER_FHCC.pdf (recuperado el 29 de agosto de 2020).
7. Zimmermann R, Hattendorf J, Blum J, Nüesch R, Hatz C. Risk perception of travelers to tropical and subtropical countries visiting a swiss travel health center. *J Travel Med* 2013;20:3-10.
8. Palomar AM, Portillo A, Mazuelas D, Roncero L, Arriaga J, Crespo A, et al. Molecular analysis of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus and Rickettsia in Hyalomma marginatum ticks removed from patients (Spain) and birds (Spain and Morocco), 2009-2015. *Ticks Tick Borne Dis* 2016;7: 983-7
9. Eiros Bouza JM. Función de los laboratorios centrales de referencia en el diagnóstico Serológico de las enfermedades infecciosas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;Monogr 4:78- 81.
10. Monsalve-Arteaga L, Alonso-Sardón M, Muñoz Bellido JL, Vicente Santiago MB, Vieira Lista M, 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
11. Monsalve Arteaga L, Muñoz Bellido JL, Vieira Lista MC, Vicente Santiago MB, Fernández Soto P, Bas I, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF) virus-specific antibody detection in blood donors, Castile-León, Spain, summer 2017 and 2018. *Euro Surveill* 2020;25(10):1900507. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.1900507
12. Bartolini B, Gruber CEM, Koopmans M, Avšič T, Bino S, Christova I, et al. Laboratory management of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infections: perspectives from two European networks. *Euro Surveill* 2019;24(5):1800093. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.5.1800093
13. Blair PW, Kuhn JH, Pecor DB, Apanaskevich DA, Kortepeter MG, Cardile AP, et al. An Emerging Biothreat: Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Southern and Western Asia. *Am J Trop Med Hyg* 2019;100(1):16-23. DOI: 10.4269/ajtmh.18-0553
14. Mendoza EJ, Warner B, Safronetz D, Ranadheera C. Crimean-Congo haemorrhagic fever virus: Past, present and future insights for animal modelling and medical countermeasures. *Zoonoses Public Health* 2018;65(5):465-480.
15. Tiph T, Jane Burt F. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus: Advances in Vaccine Development. *Biores Open Access* 2020;9(1):137-50.
16. Hawman DW, Feldmann H. Recent advances in understanding Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. Version 1. F1000Res. 2018; 7: F1000 Faculty Rev-1715. Published online 2018 Oct 29. DOI: 10.12688/f1000research.16189.1
17. Spengler JR, Bergeron E, Rollin PE. Seroepidemiological Studies of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Domestic and Wild Animals. *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10(1):e0004210. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004210
18. Al-Abri SS, Abaidani IA, Fazlalipour M, Mostafavi E, Leblebicioglu H, Pshenichnaya N, et al. Current status of Crimean-Congo haemorrhagic fever in the World Health Organization Eastern Mediterranean Region: issues, challenges, and future directions. *Int J Infect Dis* 2017;58:82-9.
19. Ergönül O, Keske S, Çeldir MG, Kara iA, Pshenichnaya N, Abuova G, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Postexposure Prophylaxis for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus among Healthcare Workers. *Emerg Infect Dis* 2018;24(9):1642-8. DOI: 10.3201/eid2409.171709
20. Grech-Angelini S, Lancelot R, Ferraris O, Peyrefitte CH, Vachieri N, Pédarrieu A, et al. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Antibodies among Livestock on Corsica, France, 2014-2016. *Emerg Infect Dis* 2020;26(5):1041-4. DOI: 10.3201/eid2605.191465
21. Messina JP, Pigott DM, Golding N, Duda KA, Brownstein JS, Weiss DJ, et al. The global distribution of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2015;109(8):503-13. DOI: 10.1093/trstmh/trv050
22. Dowall SD, Carroll MW, Hewson R. Development of vaccines against Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. *Vaccine* 2017;35(44):6015-23. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.05.031
23. Spengler JR, Bergeron E, Spiropoulou CF. Crimean-Congo hemorrhagic fever and expansion from endemic regions. *Curr Opin Virol*. *Curr Opin Virol* 2019;34:70-8. DOI: 10.1016/j.coviro.2018.12.002
24. Mazzola LT, Kelly-Cirino C. Diagnostic tests for Crimean-Congo haemorrhagic fever: a widespread tickborne disease. *BMJ Glob Health* 2019;4(Suppl 2):e001114. DOI: 10.1136/bmjgh-2018-001114
25. Negrodo A, Habela MA, Ramirez de Arellano E, Diez F, Lasala F, López P, et al. Survey of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Zoonotic Focus, Spain, 2011-2015. *Emerg Infect Dis* 2019;25(6):1177-84. DOI: 10.3201/eid2506.180877
26. Papa A, Mirazimi A, Köksal I, Estrada-Pena A, Feldmann H. Recent advances in research on Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Clin Virol* 2015;64:137-43. DOI: 10.1016/j.jcv.2014.08.029

27. Garrison AR, Smith DR, Golden JW. Animal Models for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Human Disease. *Viruses* 2019;11(7):590.
28. Emmerich P, Mika A, von Possel R, Rackow A, Liu Y, Schmitz H, et al. Sensitive and specific detection of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus (CCHFV)—Specific IgM and IgG antibodies in human sera using recombinant CCHFV nucleoprotein as antigen in μ -capture and IgG immune complex (IC) ELISA tests. *PLoS Negl Trop Dis* 2018;12(3):e0006366. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006366
29. Gozdas HT. Evaluation of Crimean-Congo hemorrhagic fever suspected cases admitted to a secondary care hospital in Kastamonu, Turkey between 2014-2017. *Afr Health Sci* 2019; 19(1):1433-40. DOI: 10.4314/ahs.v19i1.16
30. Spengler JR, Estrada-Peña A, Garrison AR, Schmaljohn C, Spiropoulou CF, Bergeron E, et al. A chronological review of experimental infection studies of the role of wild animals and livestock in the maintenance and transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Antiviral Res* 2017 Nov 1. Published in final edited form as: *Antiviral Res* 2016;135:31. DOI: 10.1016/j.antiviral.2016.09.013
31. Al-Abri SS, Hewson R, Al-Kindi H, Al-Abaidani I, Al-Jardani A, Al-Maani A, et al. Clinical and molecular epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Oman. *PLoS Negl Trop Dis* 2019;13(4):e0007100. DOI: 10.1371/journal.pntd.0007100
32. Papa A, Tsergouli K, Tsioka K, Mirazimi A. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: Tick-Host- Virus Interactions. *Front Cell Infect Microbiol* 2017;7:213. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00213
33. Keshkar-Jahromi M, Sajadi MM, Ansari H, Mardani M, Naieni KH. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran. *Antiviral Res* 2013;100(1):20-8.
34. Spengler JR, Bente DA, Bray M, Burt F, Hewson R, Korukluoglu G, et al. Second International Conference on Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Antiviral Res* 2018;150:137-47. DOI: 10.1016/j.antiviral.2017.11.019
35. Head JR, Bumburidi Y, Mirzabekova G, Rakhimov K, Dzhumankulov M, Salyer SJ, et al. Risk Factors for and Seroprevalence of Tick-borne Zoonotic Diseases among Livestock Owners, Kazakhstan. *Emerg Infect Dis* 2020;26(1):70-80. DOI: 10.3201/eid2601.190220
36. Koehler JW, Delp KL, Hall AT, Olschner SP, Kearney BJ, Garrison AR, et al. Sequence Optimized Real-Time Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction Assay for Detection of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus. *Am J Trop Med Hyg* 2018;98(1):211-5. DOI: 10.4269/ajtmh.17-0165
37. Goedhals D, Paweska JT, Burt FJ. Long-lived CD8⁺ T cell responses following Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11(12):e0006149. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006149
38. Shirin Barzanjeh Atri, Ranjbar F, Sahebihag Hh, Jafarabadi MA, Vahedi P, Balafar M, Keyhaniazar E. 150: using evidence-based education: a necessary approach in the prevention of emerging diseases Crimean Congo. *BMJ Open* 2017;7(Suppl 1). DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015415.150