

Enfermedades virales transmitidas por garrapatas

Katterine Molina-Hoyos¹, Carolina Montoya-Ruiz¹, Francisco J. Díaz², Juan David Rodas¹

RESUMEN

Los virus transmitidos por garrapatas (VTG) pertenecen a las familias *Flaviviridae*, *Bunyaviridae*, *Reoviridae*, *Asfarviridae* y *Orthomyxoviridae* y son agentes causales de diferentes enfermedades en humanos y animales. Debido a la creciente importancia epidemiológica que están teniendo los VTG, esta revisión pretende englobar el conocimiento actual de estos agentes y las enfermedades que producen, así como exponer las estrategias abordadas en prevención y tratamiento que se han implementado hasta el momento en diferentes países. Es evidente que para la región Neotropical hacen falta estudios sobre los VTG presentes en la región, ya que la gran mayoría de los artículos, tanto revisiones de tema como trabajos originales, presentan datos de las regiones Neártica y Paleártica. Considerando el panorama actual de los estudios de VTG en la región Neotropical y las particularidades de la misma, es muy probable que existan otros VTG aún no identificados que podrían tener algún impacto en salud pública.

PALABRAS CLAVE

Arbovirus; Enfermedades Transmitidas por Garrapatas; Latinoamérica; Salud Pública; Zoonosis

SUMMARY

Tick-borne viruses and their diseases

Tick-borne viruses (TBVs) belong to the *Flaviviridae*, *Bunyaviridae*, *Reoviridae*, *Asfarviridae* and *Orthomyxoviridae* families and cause different diseases in humans and animals. Due to the epidemiologic relevance of TBVs, this review highlights the actual knowledge of these agents and the diseases they cause, besides of the prevention and treatment strategies implemented

¹ Grupo de Investigación en Ciencias Veterinarias Centauro. Línea de zoonosis emergentes y re-emergentes. Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Grupo Inmunovirología. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Juan David Rodas; jdavid.rodas@udea.edu.co

Recibido: diciembre 6 de 2016

Aceptado: agosto 10 de 2017

Cómo citar: Molina-Hoyos K, Montoya-Ruiz C, Díaz FJ, Rodas JD. Enfermedades virales transmitidas por garrapatas. *Iatreia*. 2018 Ene-Mar;31(1): 36-50. DOI 10.17533/udea.iatreia.v31n1a04.

so far. It is evident that studies that address the TBVs present in the Neotropical region are missing, since most of the studies, both reviews and original articles, present data from the Nearctic and Palearctic regions. Considering the current picture of the TBVs studies in the Neotropical area and its peculiarities, is probable that other not yet identified TBVs exist in this zone and have an impact in public health.

KEY WORDS

Arboviruses; Latin America; Public Health; Tick-Borne Diseases; Zoonoses

INTRODUCCIÓN

Los virus transmitidos por garrapatas (VTG) pertenecen a las familias *Flaviviridae*, *Bunyaviridae*, *Reoviridae*, *Asfarviridae* y *Orthomyxoviridae*, y son causantes de diferentes enfermedades en humanos y animales (1). Desde el punto de vista epidemiológico, las dos primeras familias son las más importantes debido a que abarcan la mayoría de los VTG, y agrupan las especies con mayor incidencia y letalidad (1-3). Las enfermedades producidas por estos virus están ampliamente distribuidas en el mundo, pero algunas de ellas están restringidas a ciertas regiones geográficas (4).

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 17 % de las enfermedades infecciosas que afectan a humanos son transmitidas por vectores, y en el mismo sentido, en los últimos 30 años se ha aumentado la incidencia de diferentes enfermedades transmitidas por garrapatas (ETG) (5, 6).

Alrededor del mundo se han reportado varios estudios que han detectado virus transmitidos por garrapatas. Así por ejemplo, en Norteamérica, se han realizado estudios de detección del virus Powassan y algunos *Phlebovirus* circulantes en los Estados Unidos (EE. UU) (7-9). Mientras tanto, en algunos países del continente europeo como Italia, Finlandia, Países Bálticos, Polonia, Alemania y Eslovenia se ha trabajado principalmente en la detección del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas (10-14), y en Asia, se han publicado estudios que detectaron el virus Crimea-Congo en Irán (15, 16).

Debido a la creciente importancia epidemiológica que están teniendo los VTG, esta revisión pretende englobar el conocimiento actual de estos agentes y las enfermedades que producen, así como exponer las estrategias abordadas en prevención y tratamiento de las mismas.

Familias de virus transmitidos por garrapatas

El genoma de las cinco familias (*Flaviviridae*, *Bunyaviridae*, *Reoviridae*, *Asfarviridae* y *Orthomyxoviridae*) que incluyen virus transmitidos por garrapatas está compuesto por ácido ribonucleico (ARN), con la excepción del de la familia *Asfarviridae*, a la cual pertenece el virus de la fiebre porcina africana (*African Swine Fever Virus*, ASFV), cuyo genoma está compuesto por ácido desoxirribonucleico bicatenario (ds-ADN) (1). Dado que existen múltiples diferencias entre dichas familias (en sus mecanismos patogénicos, la distribución geográfica, los vectores, las tasas de prevalencia y de mortalidad), es importante describir las características de cada una de ellas; algunos aspectos relevantes de estos virus se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Resumen de virus transmitidos por garrapatas, sus principales vectores y su distribución geográfica

Virus		Garrapata
Familia, géneros, especies	Principales vectores ^a	Distribución geográfica
Familia <i>Asfarviridae</i>		
Género <i>Asfivirus</i>		
Virus de la fiebre porcina africana	<i>O. moubata</i> , <i>O. erraticus</i>	África sub-Sahariana, sur de Europa, Suramérica
Familia <i>Orthomyxoviridae</i>		
Género <i>Thogotovirus</i>		
Virus Thogoto	<i>Rhipicephalus</i> spp., <i>Hyalomma</i> spp.	África sub-Sahariana, sur de Europa, Suramérica

Virus	Garrapata	
Familia, géneros, especies	Principales vectores^a	Distribución geográfica
Virus Dhori	<i>Hy. marginatum, Hy. dromedarii</i>	India, Rusia oriental, Egipto, sur de Portugal
Virus Bourbon	Desconocido	Estados Unidos (Bourbon County, Kansas)
Familia Reoviridae		
Género Orbivirus		
Virus Great Island	<i>I. uriae</i>	Escocia, Islandia, Irlanda, Dinamarca, Noruega, Inglaterra, Alaska, Canadá, Rusia, Australia
Virus Kemerovo	<i>I. persulcatus, I. ricinus, H. punctata</i>	Rusia, Eslovaquia, República Checa, Moldavia, Italia, Bielorrusia
Virus Wad Medani	<i>R. microplus, R. sanguineus, Hyalomma spp.</i>	Malasia, Singapur, este de África, Asia, Jamaica
Virus St. Croix River	<i>I. scapularis</i>	Estados Unidos
Género Coltivirus		
Virus de la fiebre por garrapatas de Colorado	<i>D. andersoni, D. occidentalis, D. albipictus</i>	Estados Unidos
Virus Eyach	<i>I. ricinus, I. ventralloii</i>	Francia, Alemania
Familia Bunyaviridae		
Género Orthobunyavirus		
Virus Tete	<i>Hyalomma spp.</i>	Egipto, Chipre, Italia
Virus Estero Real	<i>O. tadaridae</i>	Cuba
Género Nairovirus		
Virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo	<i>Hy. marginatum, I. redikorzevi, R. bursa, H. longicornis</i>	Muchos países de Asia y África, algunas regiones de Europa
Virus Dera Ghazi Khan	<i>Hy. dromedarii</i>	Pakistán
Virus Dugbe	<i>A. variegatum, R. appendiculatus, H. intermedia</i>	África central, del este y sub-Sahariana, India
Virus Sakhalin	<i>I. uriae, I. signatus</i>	Escocia, Canadá, Rusia, Alaska, Australia, Estados Unidos (California, Oregon)
Virus de la enfermedad ovina de Nairobi	<i>R. appendiculatus</i>	África central y del este, sur de Europa, Asia central
Género Phlebovirus		
Grupo Uukuniemi	<i>I. uriae, I. signatus, I. ricinus</i>	Estados Unidos, Australia, Escocia, Lituania, Rusia, Francia, Inglaterra y otras regiones de Europa
Grupo Bhanja	<i>H. punctata, R. geigy, R. pulchellus</i>	África, Asia, Europa del sur
Virus del síndrome de la fiebre severa con trombocitopenia	<i>H. longicornis</i>	China
Virus Heartland	<i>A. americanum</i> (vector potencial)	Estados Unidos (Missouri)
Miembros de la familia sin asignar		
Grupo Kaisodi	<i>H. spinigera, Dermacentor spp., Haemaphysalis spp.</i>	India, Malasia, Canadá
Familia Flaviviridae		
Género Flavivirus		
Virus Gadgets Gully	<i>I. uriae</i>	Australia
Virus Kadam	<i>R. pravus</i>	Arabia Saudita, Uganda

Virus	Garrapata
Familia, géneros, especies	Principales vectores ^a / Distribución geográfica
Virus Karshi	<i>Hy. anatolicum</i> / Kazajstán, Uzbekistán
Virus de la enfermedad de los bosques de Kyasanur	<i>H. spinigera</i> ^b / India
Virus Langat	<i>I. granulatus</i> / Malasia
Virus de la fiebre hemorrágica de Omsk	<i>D. reticulatus</i> ^b / Siberia occidental
Virus Powassan	<i>I. scapularis, I. cookei</i> / Estados Unidos, Canadá, Rusia
Virus de la encefalitis transmitida por garrapatas	<i>I. persulcatus, I. ricinus, I. uriae</i> / Norte de Asia, Siberia, Inglaterra, Escocia, Gales, Noruega, Irlanda, España, Grecia, Turquía, norte de Europa, Rusia

^a *Amblyomma* (A.), *Dermacentor* (D.), *Haemaphysalis* (H.), *Hyalomma* (Hy.), *Ixodes* (I.), *Rhipicephalus* (R.), *Ornithodoros* (O.). ^b Otras especies de garrapatas están posiblemente implicadas en la transmisión, pero las especies descritas son los principales vectores

Familia Flaviviridae

La familia *Flaviviridae* comprende 4 géneros, *Pestivirus*, *Hepacivirus*, *Pegivirus* y *Flavivirus*, de los cuales sólo el último contiene VTG. Aunque muchos de los virus pertenecientes al género *Flavivirus* son transmitidos por mosquitos, también se incluyen 12 especies diferentes de VTG, de los cuales, 8 son transmitidos por vectores

de la familia *Ixodidae* y 4 de la familia *Argasidae* (1). Estos flavivirus transmitidos por garrapatas constituyen un subgrupo claramente diferenciado dentro del género, formando un clado o grupo monofilético en la filogenia del género *Flavivirus* (Figura 1); esto indica que todos ellos comparten un ancestro común a partir del cual se diferenciaron en las diferentes especies.

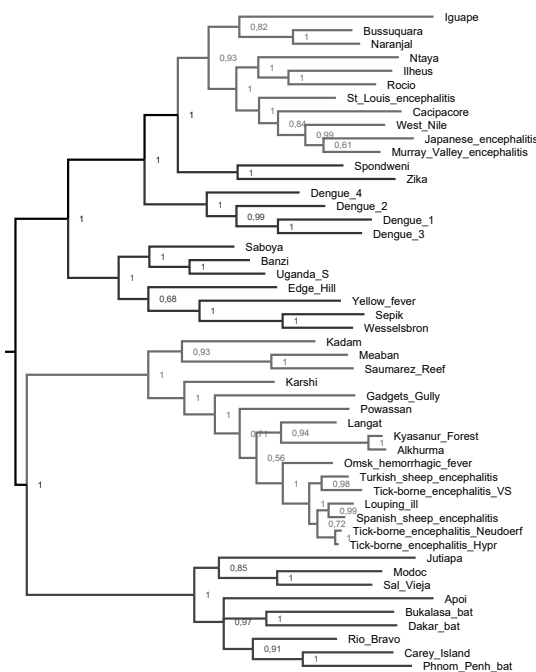


Figura 1. Árbol filogenético bayesiano del gen NS5 de miembros de la familia Flaviviridae

Los corchetes a la derecha indican el tipo de vector que transmite cada subgrupo de virus, ya sean mosquitos de los géneros *Culex* o *Aedes*, o garrapatas. Los números próximos a cada nodo indican la probabilidad posterior del clado correspondiente. El análisis fue realizado en el programa MrBayes 3.2 utilizando el modelo GTR+G+I y fue corrido por 1.000.000 de generaciones. El árbol está enraizado en el punto medio y fue editado en el programa FigTree 1.4.

Entre los VTG más representativos (Figura 2), se encuentran el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas (*Tick-Borne Encephalitis Virus*, TBEV), el virus Powassan (*Powassan Virus*, POWV), el virus de la fiebre hemorrágica de Omsk (*Omsk Hemorrhagic Fever Virus*, OHFV) y el virus de la enfermedad de los bosques de Kyasanur (*Kyasanur Forest Disease Virus*, KFDV).

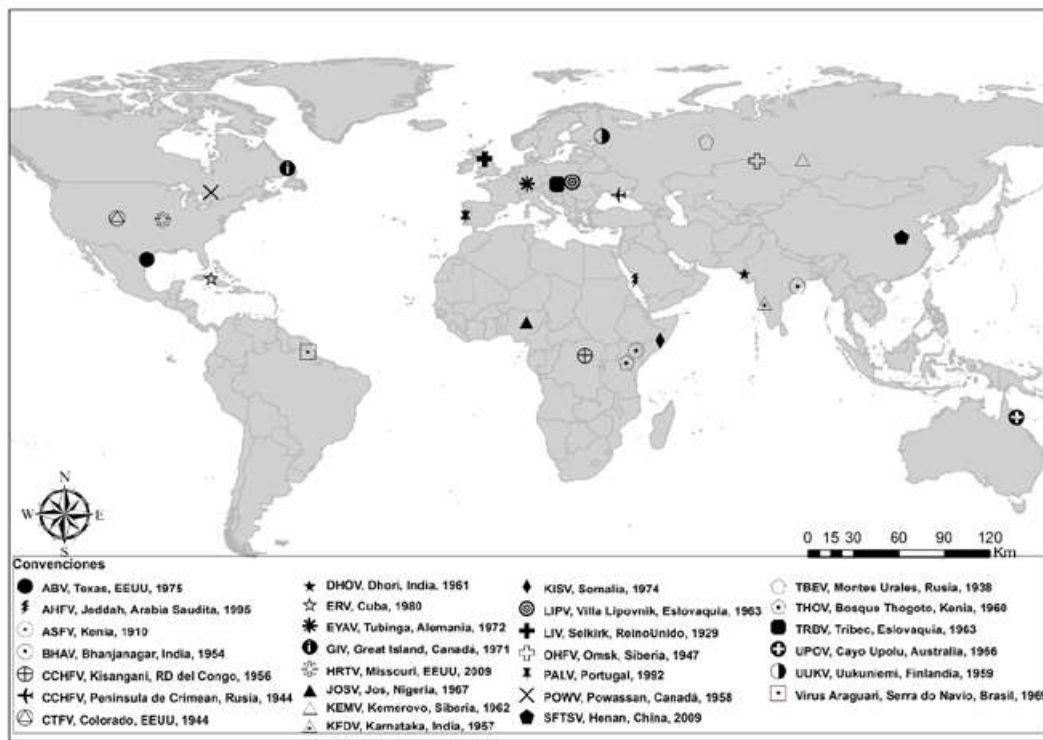


Figura 2. Descubrimiento de VTG en el mundo

Los símbolos indican la ubicación y la fecha del primer aislamiento. Las siglas de los virus son las siguientes: ABV, Virus Aransas Bay; AHFV, Virus de la fiebre hemorrágica de Alkhurma; ASFV, Virus de la fiebre porcina africana; BHAV, Virus Bhanja; CCHFV, Virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo; CTFV, Virus de la fiebre por garrapatas del Colorado; DHOV, Virus Dhori; ERV, Virus Estero Real; EYAV, Virus Eyach; GIV, Virus Great Island; HRTV, Virus Heartland; JOSV, Virus Jos; KEMV, Virus Kemerovo; KFDV, Virus de la enfermedad de los bosques de Kyasanur; KISV, Virus Kismayo; LIPV, Virus Lipovnik; LIV, Virus Louping ill; OHFV, Virus

de la fiebre hemorrágica de Omsk; PALV, Virus Palma; POWV, Virus Powassan; SFTSV, Virus del síndrome de la fiebre severa con trombocitopenia; TBEV, Virus de la encefalitis transmitida por garrapatas; THOV, Virus Thogoto; TBRV, Virus Tribeč; UPOV, Virus Upolu; UUKV, Virus Uukuniemi.

Virus de la encefalitis transmitida por garrapatas (TBEV)

Es endémico en las regiones donde están distribuidos los vectores de los complejos *Ixodes ricinus* e *I. persulcatus*, se encuentra en gran parte del continente europeo, Rusia, Siberia, Japón, norte y sur de Corea,

Mongolia y China en Asia (1, 4, 17, 18). TBEV es considerado el agente transmitido por garrapatas más importante dentro del género *Flavivirus* debido a la presentación de cientos de casos de encefalitis en humanos (de

10.000 a 15.000 casos por año en Europa y Asia) (19) y la observación de casos en Europa, China, norte de Asia y Siberia (4,17,18). El ciclo de transmisión de este virus puede ser observado en la figura 3.

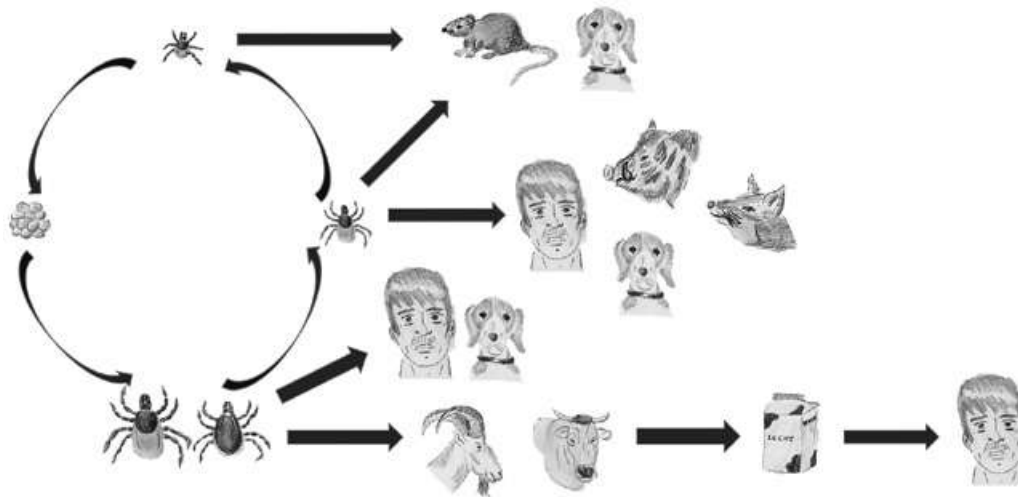


Figura 3. Ciclo de transmisión de TBEV

1) Las garrapatas del género *Ixodes* son vectoras del virus, el cual puede ser transmitido transtadial y transovarialmente. 2) Las garrapatas adultas infectadas transmiten el virus a humanos, caninos y ganado por su picadura. 3) El ganado productor de leche puede transmitir el virus en productos lácteos. 4) El consumo de productos lácteos derivados de animales infectados puede ocasionar infección en humanos. 5) La picadura de ninfas infectadas puede transmitir el virus a humanos, roedores, caninos y animales salvajes como zorros y jabalíes. 6) Las larvas juegan un papel limitado en la transmisión del virus a roedores y caninos.

Entre los años 2005-2009, los países con los niveles más altos de incidencia por cada 100.000 habitantes por año fueron Eslovenia con 14.1 casos, Estonia con 11.1, Lituania con 10.6 y Letonia 8.8 (19). En contraste, en Austria la incidencia fue baja (0,6 – 1,2), debido a la alta tasa de vacunación contra este virus (20). A pesar de que en Europa existe un sistema de vigilancia diseñado para prevenir la propagación de TBEV y disminuir su prevalencia, en algunas regiones no ha sido posible, ya

que la vigilancia y los sistemas de notificación no son obligatorios en todos los países (21, 22).

La sintomatología de la encefalitis transmitida por garrapatas generalmente tiene un curso bifásico. En la primera fase aparecen síntomas de tipo gripal, fiebre, mialgia, artralgia y algunas veces conjuntivitis. La segunda fase comienza luego de 4-7 días, se inicia el compromiso del sistema nervioso central (SNC) causando meningoencefalitis, que va acompañada de rigidez de cuello, ataxia, fotofobia, confusión, pérdida de la memoria y paresias de las extremidades (4, 23).

Un subtipo de TBEV es el virus Louping ill (LIV), el cual es transmitido principalmente por garrapatas *I. ricinus* y es causante de encefalitis en ovejas. Este virus circula en el Reino Unido, España, Grecia y Turquía, presentando una sintomatología similar a la producida por TBEV (23, 24).

Actualmente ningún tratamiento antiviral es completamente efectivo contra las infecciones causadas por VTG. Para los pacientes con TBEV el tratamiento solo se basa en medidas de soporte. También se han usado

inmunoglobulinas específicas luego de 96 horas de exposición con un 60 % de efectividad (25, 26). Las infecciones por TBEV pueden prevenirse usando medidas de protección personal que eviten el contacto con garrapatas y aplicando un esquema completo de vacunación contra el virus, el cual brinda un 98 % de inmunidad contra la infección (4, 27, 28). Hasta la fecha se han desarrollado 4 vacunas inactivadas con formaldehído que son efectivas contra varias cepas del virus (26).

Virus Powassan (POWV)

Está relacionado antigénicamente con TBEV, pero pueden ser diferenciados serológicamente (29). POWV tiene mayor relevancia en EEUU, donde se han presentado diversos casos de encefalitis con una tasa de letalidad hasta del 60 %, aunque está menos asociado a brotes esporádicos comparado con TBEV (30). Durante el año 2011, el Centro de Control y Prevención de Enfermedades Infecciosas (*Center for Disease Control and Prevention*, CDC) confirmó que sólo en el estado de Nueva York se presentaron 12 casos de encefalitis por este virus entre los años 2001-2010 (31).

POWV se aisló por primera vez de humanos en Powassan, Ontario, Canadá en 1958 (Figura 2) a partir de tejido cerebral de un niño que murió de encefalitis (32), aunque el mismo virus fue aislado años antes en garrapatas *Dermacentor andersoni* recolectadas en Colorado en 1952 (33). Posteriormente se mostró que este virus es transmitido por *I. cookei* e *I. scapularis* (1, 34).

La sintomatología causada por POWV es muy similar a la producida por TBEV, los pacientes desarrollan encefalitis luego de un periodo de incubación de 1-4 semanas, acompañada de fiebre, fotofobia, dificultad respiratoria y signos neurológicos como parálisis, convulsiones y coma (24, 26). Un 50 % de los pacientes que logran recuperarse permanecen con secuelas del SNC que los lleva a la muerte en 1-3 años (4). Para este virus no hay un tratamiento antiviral adecuado; se sugiere tratar los síntomas y proporcionar medidas de soporte. No hay una vacuna disponible para POWV y las vacunas para TBEV no son activas frente a POWV (4).

Virus de la fiebre hemorrágica de Omsk (OHFV)

Fue aislado por primera vez en 1947 en el distrito de Omsk (Siberia occidental) (Figura 2), a partir de un paciente con fiebre hemorrágica. Su transmisión está asociada con la actividad estacionaria de las

garrapatas *D. reticulatus* y *D. marginatus* (4,35). Entre 1988-1997 se presentaron 165 casos en Novosibirsk, en donde se reportó una seroprevalencia cercana al 35 % (35) y una tasa de letalidad de 0,5-3,0 % (26).

La infección por OHFV tiene un periodo de incubación de 3-7 días, los pacientes presentan fiebre (39-40° C), cefalea, mialgias y manifestaciones hemorrágicas, observándose epistaxis, hemoptisis, hemorragias intestinales y cutáneas. Algunos pacientes experimentan una mejoría y luego desarrollan una segunda fase febril más severa que la anterior (24, 26).

Hasta la fecha no existe una vacuna disponible para OHFV, pero algunos autores sugieren que la vacuna para TBEV tiene reactividad cruzada contra OFHV (24). Otras medidas preventivas son evitar el contacto con fluidos de animales o personas infectadas y reducir la exposición a la picadura de garrapatas infectadas (24,26). En cuanto al tratamiento no hay un medicamento antiviral efectivo, se sugiere tratar las manifestaciones hemorrágicas (36).

Virus de la enfermedad del Bosque de Kyasanur (KDFV)

Es endémico en la India, principalmente en el Estado de Karnataka, región donde en 1957 se reportó el primer caso (Figura 2). En dicha región se producen brotes anuales de la infección, la cual tiene un desenlace fatal entre el 2 % y el 10% de los casos (1, 30). Su transmisión se da particularmente por garrapatas del género *Haemaphysalis* (principalmente *H. spinigera*) (37, 38), las cuales son más abundantes en regiones endémicas, aunque también puede ser transmitido por los géneros *Ixodes*, *Dermacentor* y *Rhipicephalus* (1, 30, 38).

Existe además una variante genética de KDFV denominada virus de la fiebre hemorrágica de Alkhurma (*Alkhurma hemorrhagic fever virus*, AHFV), con el cual comparte alto nivel de identidad, ya que sólo presentan un porcentaje de diversidad del 3,0 % en la secuencia aminoacídica y 8,4 % en la secuencia nucleotídica (39). Este virus tiene una letalidad hasta del 25 %, y los primeros reportes se dieron a partir de un brote que se presentó en Jeddah, Arabia Saudita (26, 30). Posteriormente, se han confirmado más casos en Arabia Saudita, cerca de los límites entre Egipto y Sudán e Italia. El virus ha sido aislado de las garrapatas *Hyalomma dromedarii* y *Ornithodoros savignyi*, las cuales parasitan a camellos (38).

Los síntomas de la infección por KFDV y AHFV se asemejan entre ellos e inician luego de 3-8 días de exposición. La enfermedad tiene dos fases, durante la primera se presenta fiebre, mialgias, hemorragias en el tracto gastrointestinal, epistaxis, hemoptisis, petequias y sangrado en general de las membranas mucosas. La mayoría de pacientes experimentan una mejoría después de dos semanas, luego se inicia la segunda fase caracterizada por síntomas neurológicos como temblores, rigidez de cuello, visión borrosa, fotofobia y cefalea (26, 38).

Para tratar KFDV y AHFV se recomiendan medidas de soporte, ya que normalmente esta infección es autolimitada. En cuanto al tratamiento antiviral, se ha usado ribavirina, inductores de interferón e interferón alfa-2b (IFN α -2b), pero la efectividad de éstos no ha sido evaluada con estudios clínicos (26). Por otro lado, para la prevención de la infección se han producido varias vacunas, sin embargo, la mayoría de ellas no ha presentado efectividad (38).

Familia Bunyaviridae

La familia *Bunyaviridae*, recientemente reclasificada como orden *Bunyavirales*, comprende alrededor de 400 virus, clasificados en 13 géneros, que afectan animales o plantas, la mayoría de los cuales son transmitidas por artrópodos. Sólo los géneros *Orthobunyavirus*, *Nairovirus* y *Phlebovirus* contienen VTG (1).

Dentro del género *Orthobunyavirus* se encuentran el grupo antigénico Tete (TETE) y el virus Estero Real (*Estero Real Virus*, ERV) como los únicos VTG, ya que los demás virus de este género son transmitidos por mosquitos; sobre estos dos virus no se tiene mucha información y no se han reportado casos en humanos. El género *Nairovirus* incluye el virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (*Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus*, CCHFV), y en el género *Phlebovirus* están los virus de los grupos antigénicos Bhanja (BHA) y del síndrome de la fiebre severa con trombocitopenia (*Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome*, SFTS) / Heartland (HRT) como algunos de los más importantes.

Virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (CCHFV)

Fue aislado por primera vez entre 1944 y 1945 en la Península de Crimea y posteriormente en la República Democrática del Congo en 1956 (Figura 2), confirmando posteriormente que los virus eran indistinguibles antigénicamente, pero fue sólo hasta 1970 que se nombró como CCHFV (40-42). Este virus está asociado a garrapatas del género *Hyalomma*, especialmente *H. marginatum*, aunque también ha sido aislado de garrapatas del género *Dermacentor*, *Ixodes* y *Rhipicephalus* (42). Se presentó un brote con más de 2500 casos en Turquía a inicios del 2002 (43, 44) y alrededor de 13,800 casos en Rusia durante 1999 al 2010 (4). Su ciclo de transmisión se puede observar en la figura 4 y su letalidad aproximada es del 30 % (43).

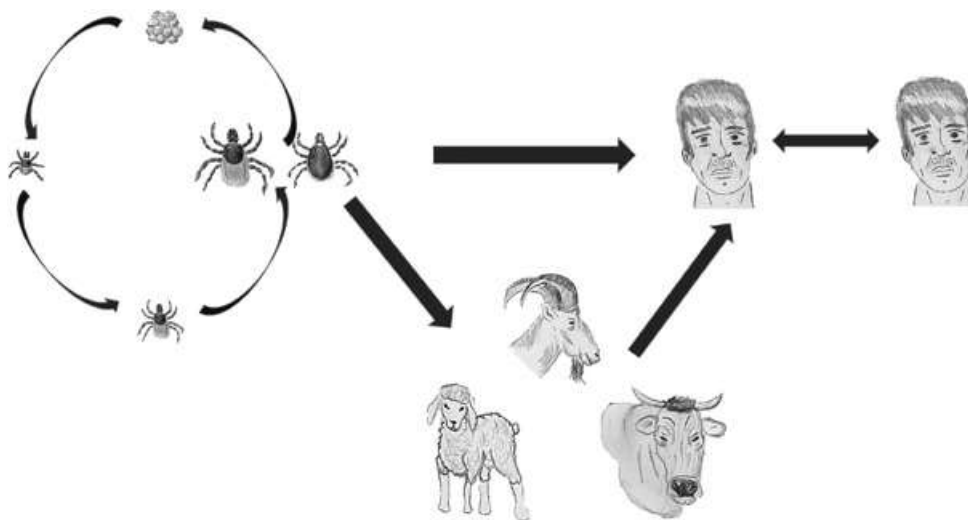


Figura 4. Ciclo de transmisión de CCHFV

1) El virus es transmitido transestadial y transovarialmente en garrapatas del género *Hyalomma*. 2) Las garrapatas adultas infectadas infestan animales salvajes y animales de granja transmitiendo el virus. 3) Las garrapatas adultas pueden infestar a los humanos y transmitir directamente el virus. 4) Los humanos pueden adquirir el virus por contacto con animales infectados mediante procedimientos veterinarios o por transferencia de garrapatas infectadas 5) El virus puede transmitirse entre humanos por contacto con fluidos o tejidos de personas infectadas o por el paso de garrapatas infectadas de una persona a otra.

En humanos, la enfermedad presenta 4 fases: incubación, pre-hemorrágica, hemorrágica y convaleciente. La fase de incubación dura entre 3-7 días, posteriormente en la fase pre-hemorrágica hay aparición de fiebre, mialgias, mareos y aumento de la irrigación sanguínea en el cuello, pecho y cara; esta fase generalmente persiste durante 1-7 días. En la fase hemorrágica aparecen petequias, hematomas, sangrados y puede llegar a causar hemorragias cerebrales; tiene una duración entre 3-5 días. Las personas que sobreviven a la fase anterior, entran en la fase de convalecencia, en la que se ha reportado afección del sistema nervioso periférico, visión borrosa, dificultad respiratoria, pérdida de la audición y la memoria (42). Hasta la fecha el tratamiento de CCHF se basa en medidas de soporte, el antiviral más usado es ribavirina, pero su efectividad en pacientes no ha sido demostrada totalmente (45).

Grupo antigénico Bhanja (BHA)

Es un grupo antigénico que incluye los virus Kismayo, Forecariah, Palma (PALV), Lone Star y Bhanja (BHAV), siendo este último el más representativo dentro del grupo. BHAV fue aislado en 1954, al oriente de India en la región de Bhanjanajar (Figura 2), a partir de garrapatas *Haemaphysalis intermedia*; posteriormente, se ha encontrado asociado a otras especies de garrapatas como *H. marginatum*, *H. punctata*, *H. detritum* y algunas pertenecientes a los géneros *Rhipicephalus* y *Amblyomma*. Estos virus se han aislado en Croacia, Bulgaria, Rumania, Eslovaquia y Yugoslavia (46, 47) y estudios serológicos reportaron anticuerpos en más del 50 % de los rumiantes en Italia, Croacia, Bulgaria y Eslovaquia (46). Reportes de seroprevalencia en humanos y diferentes animales (vacas, cabras, ardillas y ovejas), sugieren que BHAV está presente no solo en Europa sino también en África y Asia. Dichos virus se

han asociado con enfermedad febril en rumiantes y en humanos, causando en estos últimos, encefalitis o meningoencefalitis (48, 49).

Virus del síndrome de fiebre severa con trombocitopenia (SFTSV)

El primer caso fue informado en las regiones de Henan y Hubei en China en 2009 (Figura 2) y actualmente es considerado endémico en este país, con seroprevalencias hasta del 6.4 % y letalidad que puede ir hasta el 12 %. Entre los años 2011-2014 se reportaron 3500 casos, siendo el grupo más afectado los hombres mayores de 35 años y agricultores (97 %) (50-52). Corea del Sur y Japón también han reportado casos, mientras que en Missouri (EE.UU) se aisló el virus Heartland (HRTV) en 2009, el cual está emparentado filogenéticamente con SFTSV (50-52). *Haemaphysalis longicornis* es la garrapata principalmente asociada con SFTSV, aunque también se ha detectado el virus en *R. microplus*, mientras que HRTV ha sido detectado y aislado a partir de garrapatas *Amblyomma americanum* (51).

La infección por estos virus consta de 4 fases: incubación, febril, falla multiorgánica y convalecencia. La fase de incubación dura entre 5-14 días. En la fase febril se presenta cefalea, mialgia, trombocitopenia, leucopenia, dura entre 5-11 días. La fase de falla multiorgánica se caracteriza por la afección del corazón, hígado, pulmones y riñones, dura entre 7-14 días. La fase de convalecencia aparece a los 11-19 días, en donde se empiezan a resolver los síntomas (50). Aún no se ha establecido ningún tratamiento específico y la ribavirina no ha mostrado tener buena efectividad. Actualmente no existe vacuna para la prevención de esta infección, por lo que se recomiendan medidas para evitar la picadura por garrapatas (51).

Familia Reoviridae

Comprende 15 géneros, pero sólo *Orbivirus* y *Coltivirus* incluyen VTG (1,53). Se han identificado alrededor de 60 *Orbivirus* transmitidos por garrapatas, de los cuales 36 serotipos se han reunido en un grupo antigénico denominado virus Great Island (GIV) (54); entre los *Coltivirus* se destaca el virus de la fiebre por garrapatas de Colorado (Colorado Tick Fever Virus, CTFV), y el virus Eyach (EYAV) (1, 55).

Grupo antigénico virus Great Island (GIV)

Dentro del grupo se encuentra el virus Great Island, el cual se aisló por primera vez de garrapatas *I. uriae* en

Newfoundland, Canadá (Figura 2). Dos miembros emparentados, el virus Tribeč (TRBV) y el virus Lipovnik (LIPV) se aislaron de garrapatas *I. ricinus* en Eslovaquia y se ha reportado anticuerpos en cabras y humanos (56). El virus Kemerovo (KEMV) es otro miembro del grupo que fue aislado en garrapatas *I. persulcatus* y de humanos con meningitis aséptica en Kemerovo (Siberia). También se han encontrado anticuerpos para KEMV en ganado, aves, roedores y humanos. En éstos últimos los anticuerpos se han asociado con la presentación de enfermedad febril, meningoencefalitis y polirradiculitis (4, 56).

Virus de la fiebre por garrapatas de Colorado (CTFV)

Este agente se ha asociado principalmente con las garrapatas *D. andersoni* en Norteamérica (EE.UU, Canadá) (1, 55). Un total de 75 casos fueron confirmados en varios estados de EE.UU (57) y un estudio realizado con garrapatas recolectadas en dos parques en EE.UU durante el 2010 mostró que el 99 % eran *D. andersoni* y el 21 % de estas estaban infectadas con CTFV (58).

En cuanto a la sintomatología, CTFV tiene un periodo de incubación entre 3-5 días, y presenta un cuadro febril con cefalea, mialgia, leucopenia, fotofobia y debilidad (26, 57). Hasta la fecha no se ha desarrollado ninguna vacuna contra CTFV, y el tratamiento está basado en medidas de soporte. La ribavirina y los análogos de nucleósidos han demostrado tener un efecto inhibitorio *in vitro* (26).

Virus Eyach (EYAV)

Se aisló inicialmente de *I. ricinus* y de *I. ventraloi* en Francia y Alemania a finales de 1970, su distribución se ha extendido a otros países como la antigua Checoslovaquia donde se han encontrado anticuerpos en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR) en el 12 % de pacientes con síndromes neurológicos. En Alemania se ha reportado una seroprevalencia de 0.9 % en roedores y conejos, mientras que en Francia del 1.4 % en caprinos, ovinos y ciervos (1, 24, 59).

Familia Asfarviridae

Contiene sólo el género *Asfivirus*, el cual posee el virus de la peste porcina africana (African Swine Fever Virus, ASFV) como única especie. Este virus fue aislado por primera vez en Kenia en 1921 (Figura 2) y se introdujo en Europa en 1957 a través de Portugal y desde esta época hasta el 2000 fue reportado en varios países

Europeos y latinoamericanos (1, 4, 60). Posteriormente, varios de estos países lograron, por medio de la implementación de un programa de erradicación, eliminar el virus, pero aún es enzoótico en la isla de Cerdeña (Italia). En el año 2007 el ASFV se extendió a Europa y el Cáucaso (61), lugares que junto con África y Cerdeña actualmente se consideran enzoóticos (1, 60).

ASFV es transmitido por garrapatas blandas de las especies *Ornithodoros moubata* en África y *O. erraticus* en el suroeste de Europa (61), ocasionando una enfermedad en cerdos y jabalíes que puede alcanzar cifras de letalidad cercanas al 100 %. La peste porcina africana (PPA) se presenta en diversas formas: hiperguda, aguda, subaguda, crónica y asintomática, tiene un periodo de incubación entre 4-19 días. La PPA se acompaña de fiebre, anorexia, tos, diarrea, abortos, incoordinación, trombosis y hemorragias generalizadas (4, 23). Todo lo anterior contrasta con la situación en humanos, en quienes aún no se han reportado casos (4). Para este virus no hay vacuna ni tratamiento, por lo que la recomendación es prevenir que los cerdos entren en contacto con el agente, y con este fin se deben implementar programas de higiene y sanidad para los criaderos (4, 61).

Familia Orthomyxoviridae

Abarca 4 géneros de virus de la *Influenza* y tres géneros más; uno de ellos, el género *Thogotovirus*, que contiene varios VTG (62). Al género *Thogotovirus* pertenecen los virus Araguari, Aransas Bay (ABV), Dhori (DHOV), Jos (JOSV), Thogoto (THOV), y los virus Upolu (UPOV), todos estos asociados con garrapatas. THOV y DHOV se han asociado con encefalitis o meningoencefalitis en humanos, pero para DHOV solo se han reportado casos de infección accidental en el laboratorio (63, 64). En el 2014 se aisló un nuevo virus emparentado genéticamente con los anteriores, al cual los autores proponen denominarlo virus Bourbon y que sea incluido dentro del género (63).

UPOV fue aislado por primera vez de garrapatas *O. capensis* que se encontraban colonizando una gaviota en el cayo Upolu (Australia) y ABV fue recuperado del mismo género de garrapatas, pero éstas fueron recolectadas de un nido de aves marinas en Texas en 1975 (62). THOV fue aislado en 1960 en el bosque Thogoto (Kenia) a partir de garrapatas *R. decoloratus* recolectadas en cabras, extendiéndose luego a otras regiones de África y Europa (23). Igualmente, JOSV fue aislado en

garrapatas del mismo género en Nigeria, pero inicialmente se recuperó de suero de vacas en 1967 (64). El virus Araguari se aisló de zari güeyas en Brasil y DHOV fue aislado en India en garrapatas *Hyalomma dromedarii* recolectadas de camellos, también se encuentra reportado en Portugal, Egipto y Rusia (Figura 2) (65).

Recientemente se describió un nuevo virus aislado a partir de mosquitos en Colombia denominado virus Sinu (66), y aunque no se trata de un agente viral encontrado en garrapatas, es un hallazgo indicativo de que podría existir una gran variedad de virus desconocidos presentes en estas, pero no han sido identificados hasta la fecha debido a la ausencia de estudios en el país que detecten estos nuevos agentes.

Hasta el momento, solo THOV y DHOV se han reportado produciendo enfermedad en humanos, generando encefalitis o meningoencefalitis (63-65). Ensayos en modelos murinos para estudiar su fisiopatología han sugerido que estos virus producen necrosis celular aguda en varios órganos como bazo, hígado y médula ósea (64).

CONCLUSIONES

Según la literatura revisada, es evidente que para la región Neotropical hacen falta estudios sobre los VTG presentes en la región, ya que la gran mayoría de reportes provienen de las regiones Neártica y Paleártica.

También vale la pena resaltar que la diversidad de garrapatas de la región Neotropical (América del Sur, Centroamérica, Antillas, parte de México y EE.UU) es muy diferente a la encontrada en las demás regiones zoogeográficas (67), por lo tanto, es posible que las garrapatas de esta región sean potenciales vectores, tanto de virus desconocidos como de VTG previamente identificados.

Es importante tener en cuenta que en Colombia están presentes varios géneros de garrapatas que han sido asociadas con la transmisión de VTG, tales como *Ixodes*, *Dermacentor*, *Amblyomma*, *Haemaphysalis* y *Rhipicephalus*¹, los cuales podrían estar actuando

como vectores de estos virus en el país, ya que no se conocen estudios donde se realice una búsqueda de VTG en Colombia.

Diversos factores pueden influir en la introducción de VTG a regiones donde previamente no habían sido reportados, como el cambio climático, los viajes intercontinentales, el transporte de animales de abasto, fauna silvestre y animales domésticos, las aves migratorias, entre otros (41). Debido a lo anteriormente mencionado, el TBEV podría ser uno de los VTG con mayor probabilidad de introducción a la región Neotropical, incluso en Colombia, puesto que este virus se encuentra ampliamente diseminado en el continente europeo y asiático, presentándose un gran número de casos anualmente (19).

En el continente europeo se investiga principalmente TBEV, mientras que en Asia y África, las investigaciones están encaminadas a la búsqueda y control de CCHFV, el cual es considerado uno de los virus más letales entre los VTG. Para Norteamérica, los estudios se basan principalmente en POWV y CTFV, y en menor medida para HRTV, ya que se trata de un virus recientemente descubierto.

En Suramérica solo se tiene reporte del virus Araguari en Brasil que fue aislado a partir de zari güeyas y parece estar relacionado con VTG (THOV y DHOV), sin embargo, aún se desconoce completamente su potencial patogénico y su ecología. Recientemente, investigadores de Sao Paulo, Brasil, caracterizaron genéticamente el virus Cacipacoré, el cual fue aislado de garrapatas *Amblyomma cajennense* recolectadas de un capibara enfermo (68).

Considerando el panorama actual de los estudios de VTG en la región Neotropical y las particularidades de la misma, es muy probable que existan otros VTG aún no identificados que podrían tener algún impacto en salud pública y la salud animal.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la ayuda de la microbióloga Leidy Yoana Acevedo en la elaboración de la Figura

¹ Trabajo de investigación de maestría: Acevedo, LY. Identificación de épocas y áreas de riesgo potenciales para rickettsiosis transmitidas por garrapatas en Colombia a partir de análisis climáticos. Pág 30. 2015.

2 utilizando el software ArcGIS v10 y al microbiólogo Juan Camilo Pérez por su colaboración con los ciclos de transmisión.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno por declarar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Labuda M, Nuttall P. Viruses transmitted by ticks. In: Bowman A, Nuttall P, editores. *Ticks: biology, disease and control*. United Kingdom: Cambridge University Press; 2008. p. 253-80.
2. World Health Organization. Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper? *Weekly epidemiological record* [Internet] 2011[cited 2016 Nov 30];86(24): [241-56]. Available from: <http://www.who.int/wer/2011/wer8624.pdf>
3. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra, Suiza: OMS; 2013 [consultado 2016 Nov 30]. Centro de prensa: Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs208/es/>
4. Konstantinovich D, Yurievich M, Vladimirovich S, Grigorievich P. *Zoonotic viruses of northern Eurasia: Taxonomy and Ecology*. Moscú: Elsevier Science; 2015.
5. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra, Suiza: OMS; 2016. Centro de prensa: Enfermedades transmitidas por vectores [Internet]. [consultado 2016 Nov 30]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs387/es/>
6. Estrada-Peña A, Ayllón N, de la Fuente J. Impact of climate trends on tick-borne pathogen transmission. *Front Physiol*. 2012 Mar;3:64. DOI 10.3389/fphys.2012.00064.
7. Dupuis AP 2nd, Peters RJ, Prusinski MA, Falco RC, Ostfeld RS, Kramer LD. Isolation of deer tick virus (Powassan virus, lineage II) from *Ixodes scapularis* and detection of antibody in vertebrate hosts sampled in the Hudson Valley, New York State. *Parasit Vectors*. 2013 Jul;6:185. DOI 10.1186/1756-3305-6-185.
8. Johnson AJ, Karabatsos N, Lanciotti RS. Detection of Colorado tick fever virus by using reverse transcriptase PCR and application of the technique in laboratory diagnosis. *J Clin Microbiol*. 1997 May;35(5):1203-8. Erratum in: *J Clin Microbiol* 1997 Jul;35(7):1920.
9. Matsuno K, Weisend C, Kajihara M, Matysiak C, Williamson BN, Simuunza M, et al. Comprehensive molecular detection of tick-borne phleboviruses leads to the retrospective identification of taxonomically unassigned bunyaviruses and the discovery of a novel member of the genus phlebovirus. *J Virol*. 2015 Jan;89(1):594-604. DOI 10.1128/JVI.02704-14.
10. Floris R, Altobelli A, Boemo B, Mignozzi K, Cinco M. First detection of TBE virus sequences in *Ixodes ricinus* from Friuli Venezia Giulia (Italy). *New Microbiol*. 2006 Apr;29(2):147-50.
11. Han X, Aho M, Vene S, Peltomaa M, Vaheri A, Vapalahti O. Prevalence of tick-borne encephalitis virus in *Ixodes ricinus* ticks in Finland. *J Med Virol*. 2001 May;64(1):21-8.
12. Katargina O, Russakova S, Geller J, Kondrusik M, Zajkowska J, Zygotiene M, et al. Detection and characterization of tick-borne encephalitis virus in Baltic countries and eastern Poland. *PLoS One*. 2013 May;8(5):e61374. DOI 10.1371/journal.pone.0061374.
13. Klaus C, Hoffmann B, Hering U, Mielke B, Sachse K, Beer M, et al. Tick-borne encephalitis (TBE) virus prevalence and virus genome characterization in field-collected ticks (*Ixodes ricinus*) from risk, non-risk and former risk areas of TBE, and in ticks removed from humans in Germany. *Clin Microbiol Infect*. 2010 Mar;16(3):238-44. DOI 10.1111/j.1469-0691.2009.02764.x.
14. Saksida A, Duh D, Lotric-Furlan S, Strle F, Petrovec M, Avsic-Zupanc T. The importance of tick-borne encephalitis virus RNA detection for early differential diagnosis of tick-borne encephalitis. *J Clin Virol*. 2005 Aug;33(4):331-5. DOI 10.1016/j.jcv.2004.07.014.
15. Fakoorziba MR, Golmohammadi P, Moradzadeh R, Moemenbellah-Fard MD, Azizi K, Davari B, et al. Reverse transcription PCR-based detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus isolated from ticks of domestic ruminants in Kurdistan province of Iran. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2012 Sep;12(9):794-9. DOI 10.1089/vbz.2011.0743.
16. Mehravaran A, Moradi M, Telmadarraiy Z, Mostafavi E, Moradi AR, Khakifirooz S, et al. Molecular detection of Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF) virus in ticks from southeastern Iran. *Ticks Tick Borne Dis*. 2013 Feb;4(1-2):35-8. DOI 10.1016/j.ttbdis.2012.06.006.

17. Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. *Lancet*. 2008 May;371(9627):1861-71. DOI 10.1016/S0140-6736(08)60800-4.
18. Bröker M, Kollaritsch H. After a tick bite in a tick-borne encephalitis virus endemic area: current positions about post-exposure treatment. *Vaccine*. 2008 Feb;26(7):863-8. DOI 10.1016/j.vaccine.2007.11.046.
19. Bogovic P, Strle F. Tick-borne encephalitis: A review of epidemiology, clinical characteristics, and management. *World J Clin Cases*. 2015 May;3(5):430-41. DOI 10.12998/wjcc.v3.i5.430.
20. Donoso Mantke O, Schädler R, Niedrig M. A survey on cases of tick-borne encephalitis in European countries. *Euro Surveill*. 2008 Apr;13(17). pii: 18848.
21. Günther G, Lindquist L. Surveillance of tick-borne encephalitis in Europe and case definition. *Euro Surveill*. 2005 Jan;10(1):2-3.
22. Stefanoff P, Eidson M, Morse DL, Zielinski A. Evaluation of tickborne encephalitis case classification in Poland. *Euro Surveill*. 2005 Jan;10(1):23-5.
23. Hubálek Z, Rudolf I. Tick-borne viruses in Europe. *Parasitol Res*. 2012 Jul;111(1):9-36. DOI 10.1007/s00436-012-2910-1.
24. Charrel RN, Attoui H, Butenko AM, Clegg JC, Deubel V, Frolova TV, et al. Tick-borne virus diseases of human interest in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2004 Dec;10(12):1040-55. DOI 10.1111/j.1469-0691.2004.01022.x.
25. Dumpis U, Crook D, Oksi J. Tick-borne encephalitis. *Clin Infect Dis*. 1999 Apr;28(4):882-90.
26. Lani R, Moghaddam E, Haghani A, Chang LY, Abu-Bakar S, Zandi K. Tick-borne viruses: a review from the perspective of therapeutic approaches. *Ticks Tick Borne Dis*. 2014 Sep;5(5):457-65. DOI 10.1016/j.ttbdis.2014.04.001.
27. Loew-Baselli A, Poellabauer EM, Pavlova BG, Fritsch S, Firth C, Petermann R, et al. Prevention of tick-borne encephalitis by FSME-IMMUN vaccines: review of a clinical development programme. *Vaccine*. 2011 Oct;29(43):7307-19. DOI 10.1016/j.vaccine.2011.07.089.
28. Lehrer AT, Holbrook MR. Tick-borne Encephalitis Vaccines. *J Bioterror Biodef*. 2011;2011(Suppl 1):3. DOI 10.4172/2157-2526.S1-003.
29. Calisher CH. Antigenic classification and taxonomy of flaviviruses (family Flaviviridae) emphasizing a universal system for the taxonomy of viruses causing tick-borne encephalitis. *Acta Virol*. 1988 Sep;32(5):469-78.
30. Gritsun TS, Nuttall PA, Gould EA. Tick-borne flaviviruses. *Adv Virus Res*. 2003;61:317-71. DOI 10.1016/j.cll.2010.01.002.
31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR): West Nile virus disease and other arboviral diseases – United States, 2011. *Morbidity and Mortality Weekly Report* [Internet] 2012 [cited 2016 Nov 25];61(27):[510-4]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6127a3.htm>
32. McLean D, Donahue W. Powassan virus: isolation of virus from a fatal case of encephalitis. *Can Med Assoc J*. 1959 May;80(9):708-11.
33. Thomas L, Kennedy R, Eklund C. Isolation of a virus closely related to Powassan virus from *Dermacentor andersoni* collected along North Cache la Poudre River, Colo. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1960 Jun;104:355-9.
34. Eldridge B, Scott T, Day J, Tabachnick W. Arbovirus Diseases. In: Eldridge B, Edman J, editors. *Medical Entomology*, 2nd ed. Davis (CA): Springer; 2004. p. 415-60.
35. Růžek D, Yakimenko VV, Karan LS, Tkachev SE. Omsk haemorrhagic fever. *Lancet*. 2010 Dec;376(9758):2104-13. DOI 10.1016/S0140-6736(10)61120-8.
36. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Atlanta: CDC; 2013 [cited 2016 Nov 25]. Omsk Hemorrhagic Fever (OHF): Treatment. Available from: <http://www.cdc.gov/vhf/omsk/treatment/index.html>
37. Tandale BV, Balakrishnan A, Yadav PD, Marja N, Mourya DT. New focus of Kyasanur Forest disease virus activity in a tribal area in Kerala, India, 2014. *Infect Dis Poverty*. 2015 Mar;4:12. DOI 10.1186/s40249-015-0044-2.
38. Holbrook MR. Kyasanur forest disease. *Antiviral Res*. 2012 Dec;96(3):353-62. DOI 10.1016/j.antiviral.2012.10.005.
39. Dodd KA, Bird BH, Khristova ML, Albariño CG, Carroll SA, Comer JA, et al. Ancient ancestry of KFDV and AHFV revealed by complete genome analyses of viruses isolated from ticks and mammalian hosts. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011 Oct;5(10):e1352. DOI 10.1371/journal.pntd.0001352.

40. Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. *J Med Entomol.* 1979 May;15(4):307-417.
41. Madder M, Pascucci I. Factors influencing the spread and distribution of ticks. In: Salman M, Tarrés-Call J, editores. *Ticks and tick-borne diseases: Geographical distribution and control strategies in the Euro-Asia region.* United Kingdom: CAB International; 2013. p. 27-32.
42. Ergönül O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis.* 2006 Apr;6(4):203-14. DOI 10.1016/S1473-3099(06)70435-2.
43. Salata C, Calistri A, Parolin C, Palù G. Summary of the 9th annual meeting of the Italian Society for Virology. *J Cell Physiol.* 2011 Jan;226(1):285-7. DOI 10.1002/jcp.22396.
44. Celik VK, Sari I, Engin A, Gürsel Y, Aydın H, Bakir S. Determination of serum adenosine deaminase and xanthine oxidase levels in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Clinics (Sao Paulo).* 2010 Jul;65(7):697-702. DOI 10.1590/S1807-59322010000700008.
45. Keshtkar-Jahromi M, Kuhn JH, Christova I, Bradfute SB, Jahrling PB, Bavari S. Crimean-Congo hemorrhagic fever: current and future prospects of vaccines and therapies. *Antiviral Res.* 2011 May;90(2):85-92. DOI 10.1016/j.antiviral.2011.02.010.
46. Hubálek Z. Biogeography of tick-borne bhanja virus (bunyaviridae) in Europe. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2009;2009:372691. DOI 10.1155/2009/372691.
47. Elliott RM, Brennan B. Emerging phleboviruses. *Curr Opin Virol.* 2014 Apr;5:50-7. DOI 10.1016/j.coviro.2014.01.011.
48. Matsuno K, Weisend C, Travassos da Rosa AP, Anzick SL, Dahlstrom E, Porcella SF, et al. Characterization of the Bhanja serogroup viruses (Bunyaviridae): a novel species of the genus Phlebovirus and its relationship with other emerging tick-borne phleboviruses. *J Virol.* 2013 Apr;87(7):3719-28. DOI 10.1128/JVI.02845-12.
49. Dilcher M, Alves MJ, Finkeisen D, Hufert F, Weidmann M. Genetic characterization of Bhanja virus and Palma virus, two tick-borne phleboviruses. *Virus Genes.* 2012 Oct;45(2):311-5. DOI 10.1007/s11262-012-0785-y.
50. Li DX. Severe fever with thrombocytopenia syndrome: a newly discovered emerging infectious disease. *Clin Microbiol Infect.* 2015 Jul;21(7):614-20. DOI 10.1016/j.cmi.2015.03.001.
51. Liu Q, He B, Huang SY, Wei F, Zhu XQ. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, an emerging tick-borne zoonosis. *Lancet Infect Dis.* 2014 Aug;14(8):763-72. DOI 10.1016/S1473-3099(14)70718-2.
52. Liu K, Zhou H, Sun RX, Yao HW, Li Y, Wang LP, et al. A national assessment of the epidemiology of severe fever with thrombocytopenia syndrome, China. *Sci Rep.* 2015 Apr;5:9679. DOI 10.1038/srep09679.
53. Palmarini M. Reoviridae. In: MacLachlan J, Dubovi E, editores. *Fenner's Veterinary Virology.* 5th ed. Chennai: Academic Press; 2016. p. 299-317.
54. Ejiri H, Lim CK, Isawa H, Kuwata R, Kobayashi D, Yamaguchi Y, et al. Genetic and biological characterization of Mujo virus, a new distinct member of the species Great Island virus (genus Orbivirus, family Reoviridae), isolated from ixodid ticks in Japan. *Arch Virol.* 2015 Dec;160(12):2965-77. DOI 10.1007/s00705-015-2588-7.
55. Attoui H, Mohd Jaafar F, Biagini P, Cantaloube JF, de Micco P, Murphy FA, et al. Genus Coltivirus (family Reoviridae): genomic and morphologic characterization of Old World and New World viruses. *Arch Virol.* 2002 Mar;147(3):533-61. DOI 10.1007/s007050200005.
56. Libíková H, Heinz F, Ujházyová D, Stünzner D. Orbiviruses of the Kemerovo complex and neurological diseases. *Med Microbiol Immunol.* 1978 Nov;166(1-4):255-63. DOI 10.1007/BF02121159.
57. Yendell SJ, Fischer M, Staples JE. Colorado tick fever in the United States, 2002-2012. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2015 May;15(5):311-6. DOI 10.1089/vbz.2014.1755.
58. Geissler AL, Thorp E, Van Houten C, Lanciotti RS, Panella N, Cadwell BL, et al. Infection with Colorado tick fever virus among humans and ticks in a national park and forest, Wyoming, 2010. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2014 Sep;14(9):675-80. DOI 10.1089/vbz.2013.1568.
59. Mohd Jaafar F, Attoui H, De Micco P, De Lamballerie X. Recombinant VP6-based enzyme-linked immunosorbent assay for detection of immunoglobulin G antibodies to Eyach virus (genus Coltivirus). *J Clin Virol.* 2004 Jul;30(3):248-53. DOI 10.1016/j.jcv.2003.12.004.
60. Keita D, Heath L, Albina E. Control of African swine fever virus replication by small interfering RNA targeting the A151R and VP72 genes. *Antivir Ther.* 2010;15(5):727-36. DOI 10.3851/IMP1593.

61. Costard S, Mur L, Lubroth J, Sanchez-Vizcaino JM, Pfeiffer DU. Epidemiology of African swine fever virus. *Virus Res.* 2013 Apr;173(1):191-7. DOI 10.1016/j.virusres.2012.10.030.
62. Briese T, Chowdhary R, Travassos da Rosa A, Hutchinson SK, Popov V, Street C, et al. Upolu virus and Aransas Bay virus, two presumptive bunyaviruses, are novel members of the family Orthomyxoviridae. *J Virol.* 2014 May;88(10):5298-309. DOI 10.1128/JVI.03391-13.
63. Kosoy OI, Lambert AJ, Hawkinson DJ, Pastula DM, Goldsmith CS, Hunt DC, et al. Novel thogotovirus associated with febrile illness and death, United States, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2015 May;21(5):760-4. DOI 10.3201/eid2105.150150.
64. Bussetti AV, Palacios G, Travassos da Rosa A, Savji N, Jain K, Guzman H, et al. Genomic and antigenic characterization of Jos virus. *J Gen Virol.* 2012 Feb;93(Pt 2):293-8. DOI 10.1099/vir.0.035121-0.
65. Guilligay D, Kadlec J, Crépin T, Lunardi T, Bouvier D, Kochs G, et al. Comparative structural and functional analysis of orthomyxovirus polymerase cap-snatching domains. *PLoS One.* 2014 Jan;9(1):e84973. DOI 10.1371/journal.pone.0084973.
66. Contreras-Gutiérrez MA, Nunes MR, Guzman H, Uribe S, Gallego Gómez JC, Suaza Vasco JD, et al. Sinu virus, a novel and divergent orthomyxovirus related to members of the genus Thogotovirus isolated from mosquitoes in Colombia. *Virology.* 2017 Jan;501:166-175. DOI 10.1016/j.virol.2016.11.014.
67. Guglielmone AA, Apanaskevich DA, Estrada-Peña A, Robbins RG, Petney TN, Horak IG. The hard ticks of the world: (Acari: Ixodida: Ixodidae). New York: Springer; 2014.
68. de Figueiredo GG, Amarilla AA, de Souza WM, Fumagalli MJ, de Figueiredo MLG, Szabó MPJ, et al. Genetic characterization of Cacipacoré virus from ticks collected in São Paulo State, Brazil. *Arch Virol.* 2017 Jun;162(6):1783-6. DOI 10.1007/s00705-017-3279-3.

