

Virus Oropouche, un arbovirus emergente en búsqueda de protagonismo en las Américas

Oropouche virus, an emerging arbovirus seeking prominence in the Americas

Brayan Fabian Mendoza-Landinez¹ ; Ivette Karina Freyle-Roman¹ ; Bladimiro Rincón-Orozco^{1*} 

* blrincon@uis.edu.co.

Forma de citar: Mendoza-Landinez BF, Freyle-Roman IK, Rincón-Orozco B. Virus de Oropouche, un arbovirus emergente en búsqueda de protagonismo en las Américas. Salud UIS. 2024; 56: e24030. doi: <https://doi.org/10.18273/saluduis.56.e:24030> 

Resumen

El virus Oropouche (OROV) es un arbovirus emergente con alto potencial de propagación, causante de numerosos brotes de enfermedad febril aguda en América del Sur y Centroamérica. El OROV circula a través de ciclos selváticos y urbanos, siendo el mosquito *Culicoides paraensis* el vector principal en áreas urbanas, donde los humanos actúan como el principal huésped. En la mayoría de los casos, la fiebre del OROV se presenta con síntomas leves, sin embargo, ocasionalmente pueden surgir complicaciones neurológicas graves como meningitis o meningoencefalitis. Aunque la patogénesis del virus aún no se comprende completamente, estudios experimentales en modelos animales han demostrado el tropismo del virus por el sistema nervioso, hígado y bazo. El diagnóstico de la fiebre del OROV representa un desafío debido a su similitud con el cuadro clínico causado por otros arbovirus altamente prevalentes en la región, lo que resulta en una subestimación de su prevalencia. Actualmente, no hay tratamiento antiviral ni vacuna disponible para manejar la infección por el OROV. La prevención se centra en estrategias para el control de vectores. Dada la creciente propagación del OROV en los últimos años, en esta revisión se abordan aspectos fundamentales del virus, incluyendo la organización de su genoma, ciclo de transmisión, manifestaciones clínicas, patogénesis y diagnóstico.

Palabras clave: Américas; Culicoides; Infecciones por Arbovirus; Orthobunyavirus; Recombinación genética; Síndrome febril.

Abstract

The Oropouche virus (OROV) is an emerging arbovirus with a high potential for spread. It causes numerous outbreaks of acute febrile illness in South and Central America. OROV circulates through jungle and urban cycles. In urban areas, the *Culicoides paraensis* mosquito is the main vector, with humans acting as the main host. In

¹ Universidad Industrial de Santander., Bucaramanga, Colombia.

the majority of cases, OROV fever presents with mild symptoms; however, severe neurological complications, including meningitis and meningoencephalitis, may occasionally occur. Despite the lack of complete understanding regarding the virus' pathogenesis, experimental studies in animal models have demonstrated the virus' tropism for the nervous system, liver, and spleen. The diagnosis of OROV fever presents a challenge due to its similarity to the clinical picture caused by other highly prevalent arboviruses in the region, resulting in an underestimation of its prevalence. Currently, there is no antiviral treatment or vaccine available to manage OROV infection. Prevention focuses on vector control strategies. In light of the recent expansion of OROV, this review aims to elucidate the virus's fundamental aspects, including its genome organization, transmission cycle, clinical manifestations, pathogenesis, and diagnosis.

Keywords: America; Culicoides; Arbovirus Infections; Orthobunyavirus; Genetic Recombination; Febrile syndrome.

Introducción

Existe una amplia diversidad de patógenos transmitidos por vectores (arbovirus) en América Central y del Sur, lo que posiciona estas regiones como críticas para la aparición de enfermedades zoonóticas emergentes y reemergentes^{1,2}. Los arbovirus como el dengue, zika y chikungunya reportan una alta incidencia en todo el continente, además de la circulación de otros virus como el del Nilo Occidental, y algunos pertenecientes a la familia *Peribunyaviridae*, entre estos el virus Oropouche (OROV), agente etiológico de la fiebre de Oropouche^{1,2}.

El primer caso documentado de fiebre por el OROV fue descrito en el año 1955 en la ciudad de Vega en Oropouche, Trinidad y Tobago, desde entonces se han descrito casos y brotes en comunidades rurales y urbanas de Argentina, Brasil, Colombia, Ecuador, Guayana Francesa, Panamá, Perú, Trinidad y Tobago y Venezuela^{3,5} **Figura 1a**. Se estima que la fiebre del OROV ha afectado a más de 500 000 personas, no obstante, existe una considerable subnotificación de casos, esto debido a la limitada disponibilidad de pruebas diagnósticas y las semejanzas en las manifestaciones clínicas con otras enfermedades febriles causadas por otros arbovirus, lo que conduce a un diagnóstico erróneo y una deficiente vigilancia viral³.

Esta situación en conjunto con el escaso conocimiento y comprensión de los ciclos de transmisión y patogénesis de la enfermedad ha conllevado a que la fiebre del OROV sea una enfermedad desatendida, representando un potencial riesgo para la salud pública, dada la tendencia creciente en el número de casos y propagación geográfica observada en los últimos años^{1,3}. De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en lo que va del año 2024 se han notificado 5193 casos confirmados de OROV en Bolivia, Brasil, Perú y Colombia, este último con 38

casos confirmados en los departamentos de Amazonas, Caquetá y Meta⁴. **Figura 1b**.

Estrategia de búsqueda y criterios de selección bibliográfica

Se realizó una búsqueda de literatura en las bases de datos bibliográficas PubMed, Web of Science, SciELO y Scopus con los términos “Oropouche virus”, “Oropouche”, “Oropouche”, “Oropouche fever”, “orthobunyavirus Oropouche”, “reassortant Oropouche virus”. Se revisaron todos los artículos disponibles en inglés y español y se seleccionaron en función de su relevancia e impacto en los temas tratados.

Organización del genoma del OROV

El OROV es un virus esférico y envuelto con un tamaño de 80 a 120 nm de diámetro, perteneciente al orden *Bunyavirales*, familia *Peribunyaviridae*, género *Orthobunyavirus*, serogrupo *Simbu*¹. Se caracteriza por un genoma que consta de tres segmentos de ARN monocatenario de sentido negativo, cada uno de estos designados en función de su tamaño molecular como segmento pequeño (S), segmento mediano (M) y segmento grande (L)^{3,5,6} **Figura 2a**.

El segmento S codifica la proteína estructural (N) y la proteína no estructural (NS). La proteína N interactúa con el ARN viral y forma tres complejos de ribonucleoproteína que modelan la nucleocápside manteniendo la integridad del genoma viral. La proteína NS cumple múltiples funciones en el ciclo de replicación viral y es uno de los principales factores de virulencia del virus, al contrarrestar la respuesta antiviral del huésped favoreciendo su replicación. El segmento M codifica para una poliproteína que se escinde postraduccionalmente en las glicoproteínas virales Gn y Gc y una proteína no estructural (NSm). Las glicoproteínas Gn y Gc forman un complejo de

puntas triméricas que sobresale de la envoltura viral que median la entrada, el ensamblaje y liberación del virus desde las células huésped. El segmento L codifica para su propia ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) que se asocia a los complejos de ribonucleoproteínas^{3,5,6} **Figura 2b**. Además, cada segmento genómico se encuentra flanqueado por dos regiones no codificantes (NCR), con aproximadamente 11 nucleótidos altamente conservados y complementarios entre sí, lo que

permite la formación de una estructura “panhandle: protrusión elongada” que funciona como promotor tanto para la transcripción como para la replicación de cada segmento, a su vez estas regiones no codificantes son indispensables para la encapsidación del ARN genómico por la proteína N y el empaquetamiento de las partículas virales^{6,7}.

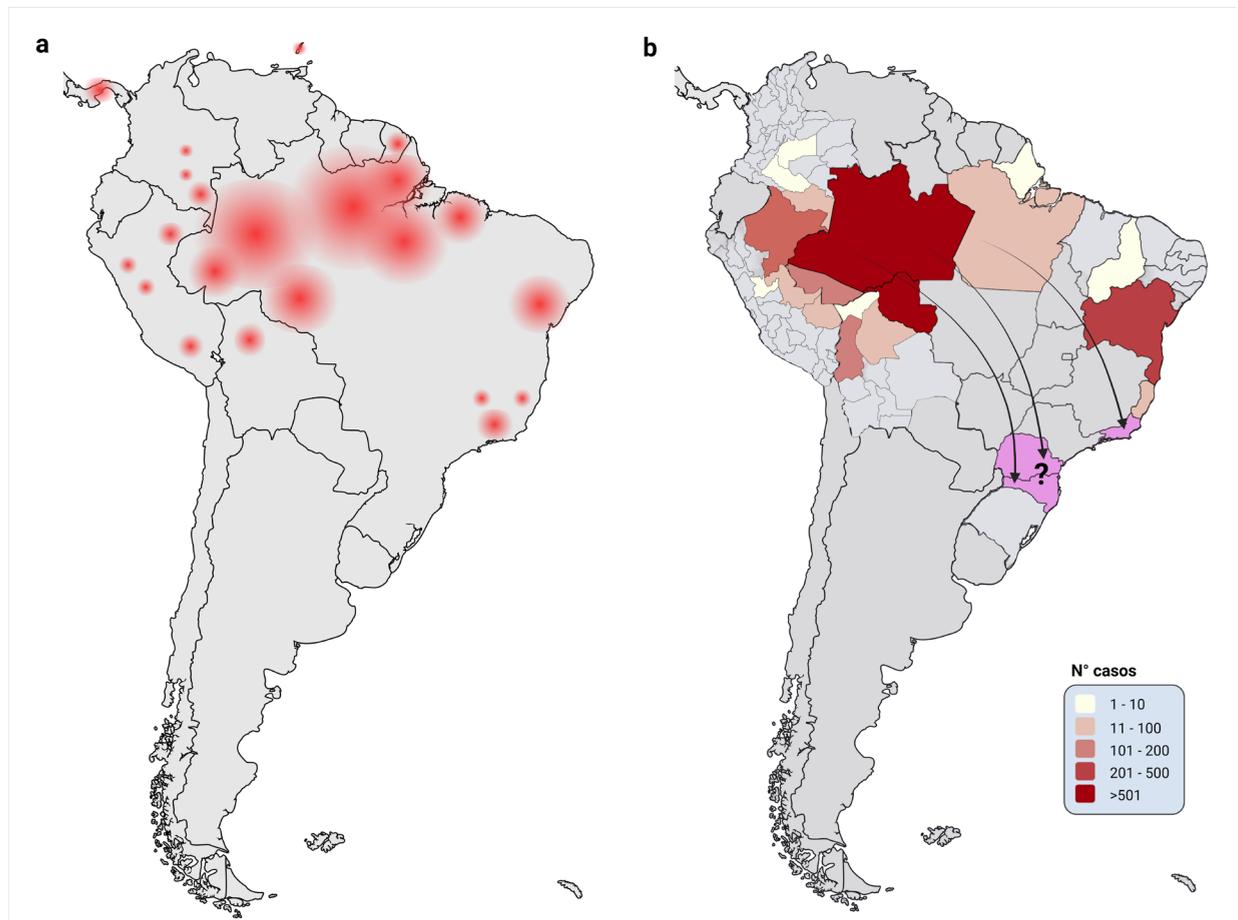


Figura 1. a) Representación de casos y brotes reportados en las regiones de centro y Suramérica en los últimos años. Imagen tomada y modificada de Files et al.⁴ b) Reporte de casos de fiebre del OROV en 2024. Número de casos confirmados por RT-PCR reportados por la OPS hasta la semana epidemiológica 18 del 2024 en Suramérica. Los territorios en púrpura corresponden a los estados brasileños de Bahía y Piauí en donde se han reportado 47 casos de fiebre del OROV los cuales están bajo investigación para definir el foco probable de infección. Figura propia creada en BioRender.com.

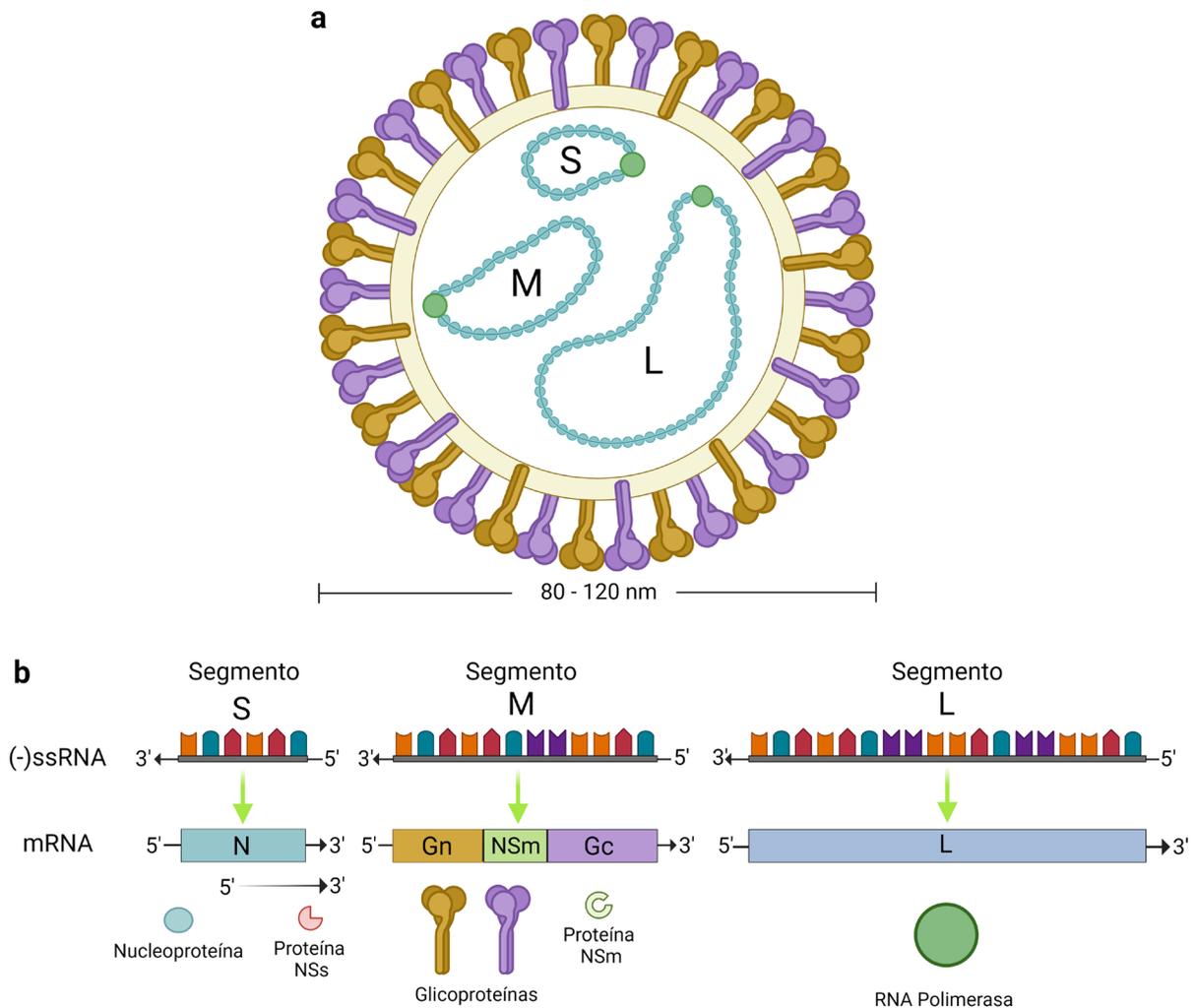


Figura 2. a) Representación gráfica de la estructura viral del OROV. Es un virus esférico con envoltura lipídica de la cual sobresalen puntas triméricas compuestas por las glicoproteínas Gn y Gc, en su interior posee tres segmentos de ARN genómico cada uno en “panhandle” o mango de sartén. **b)** Representación gráfica del genoma viral del OROV, el segmento S posee dos marcos de lectura abiertos (ORF: por sus siglas en inglés: Open Reading Frames) superpuestos que codifican para la Nucleoproteína (N) y una proteína no estructural (NSs); El segmento M codifica una proteína que al ser modificada postraduccionalmente genera las glicoproteínas Gn y Gc y una proteína no estructural (NSm). Finalmente, el segmento L codifica para la RNA polimerasa dependiente de RNA (RdRp). Figura propia creada en BioRender.com

El genoma trisegmentado del OROV aumenta la probabilidad de procesos de recombinación o reordenamiento genético en células coinfectadas con dos orthobunyavirus diferentes, generando viriones con segmentos genómicos mixtos, promoviendo la evolución y heterogeneidad genética, lo que puede resultar en virus con propiedades biológicas alteradas y una mayor transmisión y patogenicidad^{1,3}.

A la fecha se han identificado tres reordenamientos del OROV conocidos como virus de Iquitos (IQTV),

virus Madre de Dios (MDDV) y Virus Perdoes (PDEV). Estos contienen los segmentos S y L del OROV y el segmento M de un virus desconocido¹. Se ha sugerido que la diversidad genética del segmento mediano puede estar influenciada por la presión selectiva sobre las glicoproteínas Gn y Gc, al ser importantes determinantes antigénicos de la respuesta inmune mediada por anticuerpos^{1,5}. Sin embargo, el número limitado de secuencias genéticas disponibles del OROV dificulta la reconstrucción de su filogenia y la comprensión de la dinámica de evolución del virus.

Ciclo de transmisión del OROV

El OROV es un virus zoonótico transmitido por la picadura de mosquitos infectados, que se mantiene en la naturaleza a través de dos ciclos: uno urbano y otro selvático. Aunque no se han identificado completamente los reservorios del virus en el ciclo selvático, existen pruebas de la presencia de anticuerpos contra el OROV en aves silvestres y mamíferos, incluyendo perezosos, algunos primates no humanos y roedores, lo que sugiere su implicación en el ciclo de transmisión del virus^{3,8,9}. Además, ensayos de aislamiento viral han identificado a los mosquitos hematófagos de las especies *Coquillettidia venezuelensis* y *Aedes serratus* como vectores selváticos del virus⁸.

Se cree que los humanos funcionan como un vínculo entre los dos ciclos virales, permitiendo que el OROV se propague de las zonas selváticas hacia áreas urbanas. Esto ocurre cuando un individuo visita una zona selvática, contrae el virus y luego regresa a un área urbana durante la fase virémica. La información

disponible también sugiere que factores como el cambio climático que conduce al incremento de las precipitaciones y el aumento de las temperaturas, la alteración de los hábitats naturales por procesos como deforestación, el aumento de la urbanización y la inmigración humana o animal facilita la propagación del virus, generando brotes urbanos^{1,8}.

En el ciclo urbano, los humanos son los principales huéspedes vertebrados y los mosquitos de la especie *Culicoides paraensis* se han identificado como el principal vector del OROV. Esto ha sido respaldado por ensayos de laboratorio que demuestran que estos mosquitos pueden transmitir el virus a roedores 6 a 12 días después de alimentarse con sangre de pacientes virémicos¹⁰. Además, se ha informado que los mosquitos *Culex quinquefasciatus* también podrían contribuir a la transmisión del virus. Sin embargo, se requiere realizar más estudios, ya que algunos ensayos han revelado una baja eficiencia de transmisión del virus por parte de esta especie¹¹. **Figura 3.**

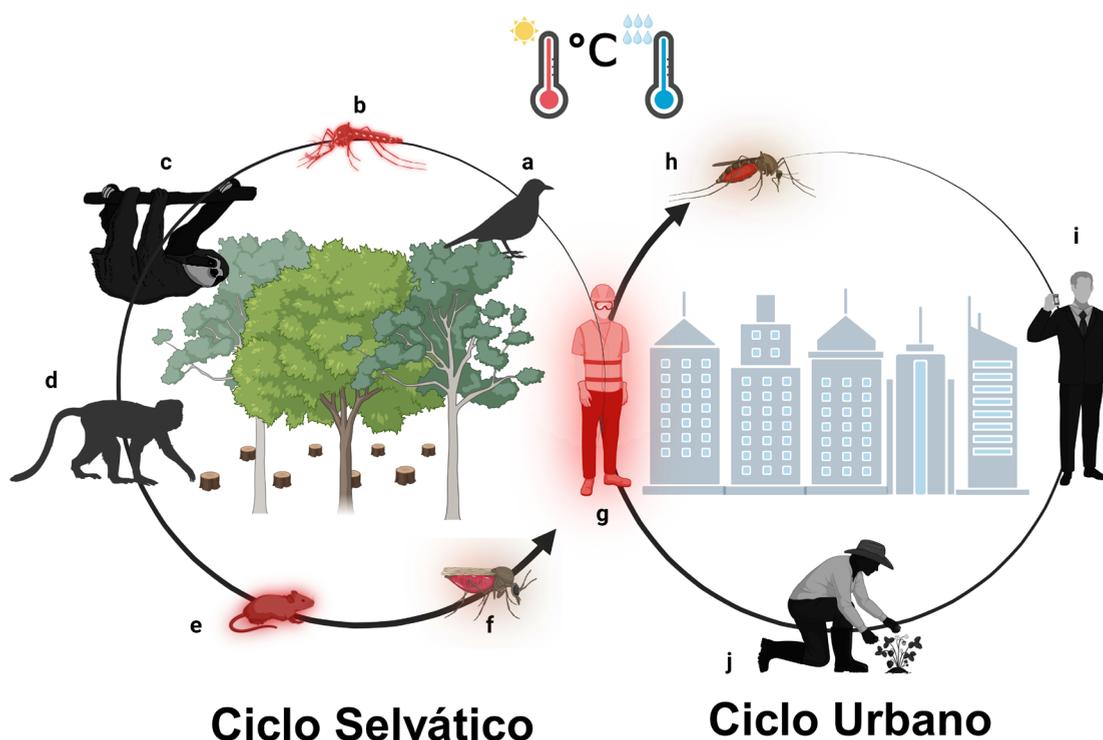


Figura 3. Representación del ciclo de vida del OROV. Los ciclos de vida del OROV aún no están totalmente dilucidados y requieren mayor investigación. En el ciclo selvático el virus se mantiene en circulación usando reservorios como aves silvestres (a) y mamíferos como el oso perezoso de tres dedos (c), mono capuchino de cara blanca (d) y roedores (e), los vectores conocidos son los mosquitos *Coquillettidia venezuelensis* (f) y *Aedes serratus* (b). Se atribuye la transmisión hacia el ciclo urbano a diversos factores como los cambios climáticos que favorecen la expansión del área de distribución de los vectores, la deforestación y actividad humana intrusiva (g). En el ciclo urbano los humanos (i, j) actúan como los principales huéspedes amplificadores y se ha encontrado al mosquito *Culicoides paraensis* (h) como el vector principal. Figura propia creada en BioRender.com

Presentación clínica y tratamiento de la fiebre del OROV

El OROV provoca síntomas febriles que son difíciles de distinguir de otros patógenos virales comunes presentes de manera endémica en las Américas. El período de incubación de este virus es de 3 a 8 días posterior a la picadura de un mosquito infectado. Después de este tiempo, los individuos infectados desarrollan fiebre que con regularidad se acompaña de dolor de cabeza o dolor retroocular, fotofobia, malestar general, mialgia, artralgia, náuseas y vómito. En menor frecuencia se presentan síntomas como erupción cutánea comúnmente en tronco y brazos, signos hemorrágicos, como sangrado gingival, epistaxis, petequias o presentaciones clínicas graves que implican infección del sistema nervioso

central SNC y desarrollo de meningitis aséptica o meningoencefalitis^{5,8,12}.

La enfermedad generalmente se manifiesta en dos etapas, comenzando con una fase aguda que dura de 2 a 4 días en pacientes sin afecciones graves, seguida de una remisión y reaparición de síntomas entre 7 y 10 días después del inicio de la enfermedad¹. Durante la enfermedad aguda la viremia alcanza su punto máximo al día 2 de síntomas clínicos y disminuye con el tiempo. Los mecanismos de recurrencia de la enfermedad aún no se han definido y se asocia con síntomas como fiebre, dolor de cabeza, mialgia, astenia, mareos, que ocasionalmente pueden persistir entre 2 a 4 semanas, además, en algunos pacientes puede presentarse meningitis^{3,5}. **Figura 4.**

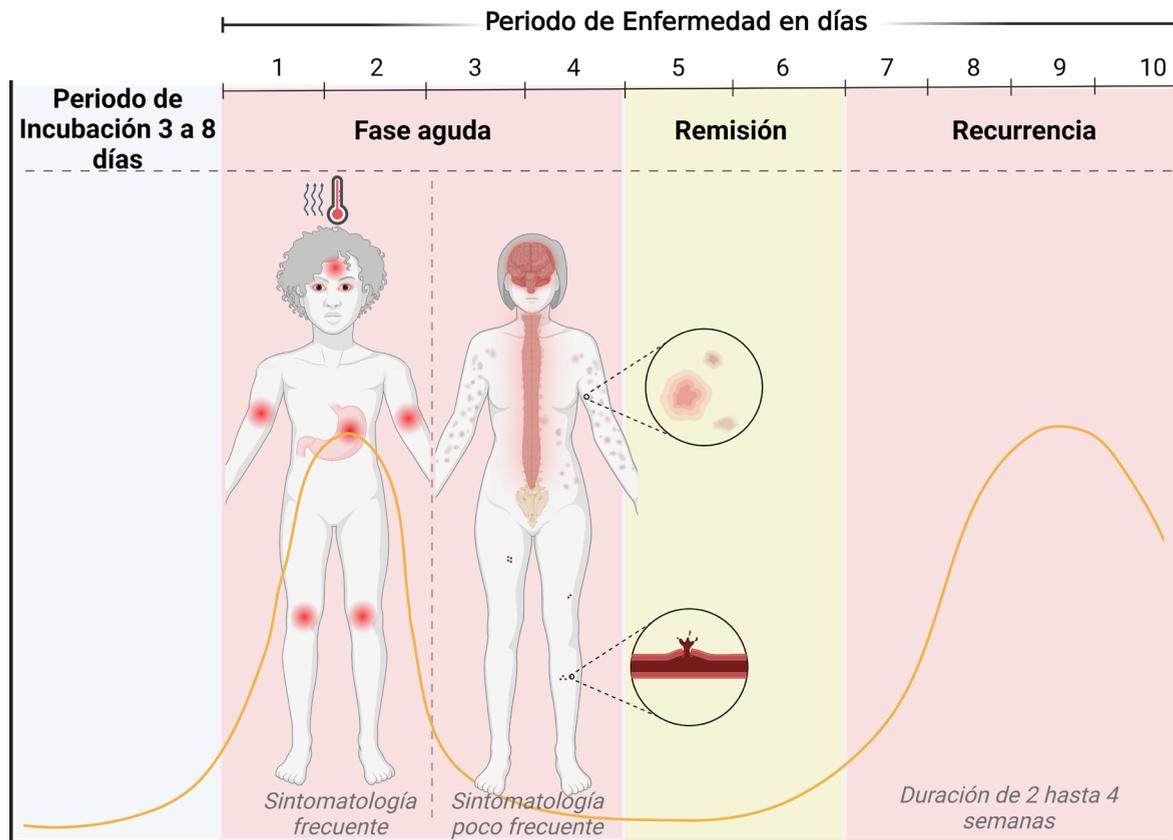


Figura 4. Línea temporal de la presentación clínica de la fiebre del OROV. El virus presenta un periodo de incubación de 3 a 8 días tras infectar al huésped. La enfermedad se presenta típicamente en dos fases: (1) Fase aguda: tiene una duración de 2-4 días y se caracteriza por síntomas como fiebre, dolor de cabeza, dolor retroocular, mialgia, artralgia, náuseas y vómito. Con menor frecuencia se presenta erupción cutánea en tronco y brazos, signos hemorrágicos y en casos graves afecciones del sistema nervioso central como meningitis aséptica o meningoencefalitis. (2) Fase de recurrencia: 7 a 10 días después del inicio de la enfermedad, es común una recurrencia de síntomas y en algunos casos desarrollo de meningitis. Figura propia creada en BioRender.com

En los últimos años, se han investigado múltiples antivirales como la ribavirina, el ácido micofenólico (MPA) y el interferón alfa (IFN- α) para el tratamiento de la fiebre del OROV, sin embargo ninguno ha demostrado actividad eficaz contra el virus^{13,14,15}. Dos investigaciones recientes, divulgadas en 2024, sugieren que la wedelolactona (WDL) y las acridonas podrían ser un tratamiento prometedor contra el OROV, al presentar actividad antiviral significativa, basada en la inhibición de la replicación viral en modelos *in vitro*^{12,16}. De igual forma se han explorado diversas estrategias para el desarrollo de vacunas candidatas contra este virus³. Un reciente ensayo investigó el uso de un virus quimérico de estomatitis vesicular con capacidad de replicación el cual expresaba las glicoproteínas del OROV, la inmunización de ratones con esta quimera generó una respuesta de neutralización contra el OROV y se correlacionó con protección contra la infección, al reducir la carga viral y los signos clínicos¹⁷. Además, se han realizado análisis bioinformáticos que han permitido identificar nuevos epítopes candidatos para el diseño de futuras vacunas¹⁸.

Patogénesis causada por el OROV

El OROV provoca una infección sistémica que, en casos graves, puede afectar el sistema nervioso central, siendo el virus detectable en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Estudios experimentales en modelos animales han contribuido de manera significativa a la comprensión de la patogenia de este virus, demostrando su afinidad por las células del sistema nervioso, hígado y bazo.

En hámsters dorados (*Mesocricetus auratus*) la inoculación subcutánea con el OROV provocó enfermedad sistémica similar a la observada en humanos. Además, se detectaron títulos elevados del OROV en sangre, hígado y cerebro y la histopatología reveló meningoencefalitis con activación de las microglías y hepatitis con afectación de las células de Kupffer¹⁹. En ratones BALB/c neonatales, la infección mediante inoculación subcutánea del virus resultó en el establecimiento de una enfermedad grave, con una marcada acumulación viral en las neuronas del cerebro y la médula espinal, acompañada de activación de células gliales y apoptosis neuronal. Además, se observó hiperplasia esplénica, aunque no se detectaron

virus viables en el órgano²⁰. Adicionalmente, en otro ensayo con ratones BALB/c, la infección por el OROV provocó esplenomegalia, inflamación hepática con aumento de transaminasas, detectándose el genoma viral en ambos órganos e incremento de los niveles de especies reactivas de oxígeno. También, se reportó un aumento en los niveles séricos de las citoquinas proinflamatorias factor de necrosis tumoral (TNF- α) e interferón gama. (IFN- γ)²¹.

Por otra parte, se ha reportado la capacidad del OROV de infectar células neuronales humanas *ex vivo*, evidenciado en ensayos realizados con cultivos de cortes de cerebros humanos adultos. Esta infección desencadenó una respuesta inflamatoria caracterizada por la liberación de la citoquina TNF- α y daño tisular lo que condujo a la disminución de la viabilidad celular²².

El mecanismo preciso mediante el cual el OROV atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE) aún no está completamente establecido. Se ha postulado que el virus utiliza un mecanismo tipo “caballo de Troya”, al ser transportado por el torrente sanguíneo dentro de fagocitos infectados, pasando desapercibido y evadiendo la respuesta inmune del huésped, hasta llegar a los órganos diana. Además, la acumulación viral dentro de las neuronas sugiere la posibilidad de una ruta neuronal para la invasión cerebral, aunque este mecanismo aún no ha sido confirmado³.

Finalmente, se ha demostrado el papel de la respuesta inmune, específicamente del factor regulador de interferón 5 (IRF-5), en la prevención de la neuroinvasión causada por el OROV.

Estudios *in vitro* utilizando cultivos de macrófagos y células dendríticas derivadas de médula ósea de ratones deficientes en *Irf5* (*Irf5* $-/-$) y ratones knockout, revelaron una mayor susceptibilidad a la infección por el OROV y una reducción en la producción de IFN- α e IFN- β en comparación con células derivadas de ratones de tipo salvaje. Así mismo, la infección por el OROV en el modelo murino *Irf5* $-/-$ resultó en meningoencefalitis y muerte, destacándose también la disminución de la producción de IFN- α e IFN- β por parte de las células dendríticas²³.

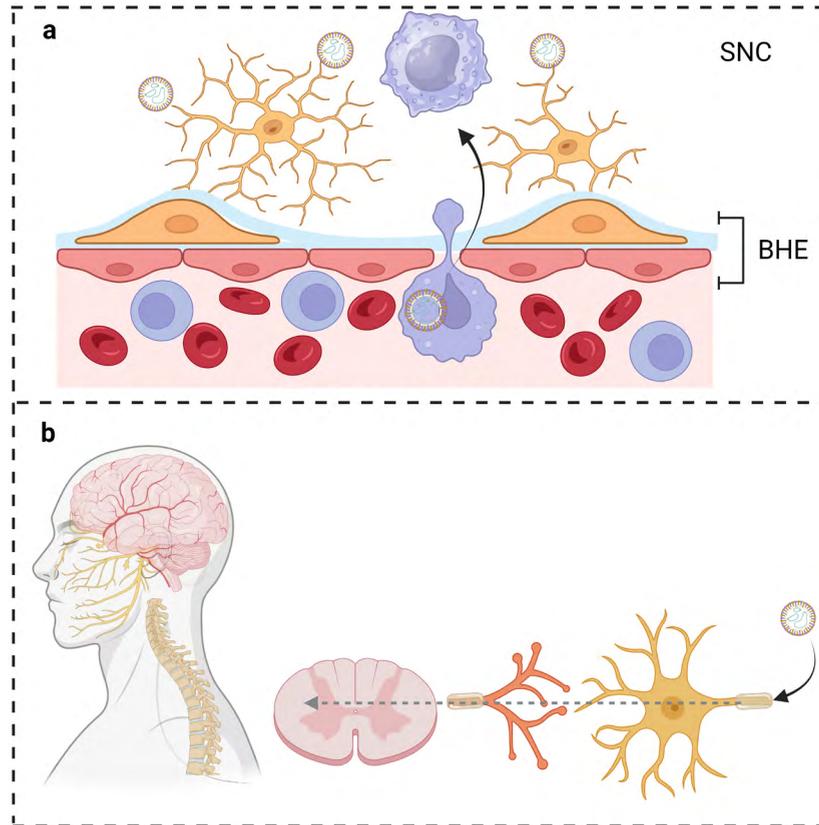


Figura 5. Mecanismos de invasión del OROV al SNC. a) Mecanismo caballo de Troya: transporte del OROV dentro de fagocitos infectados que atraviesan la barrera hematoencefálica. b) Propuesta de ruta de infección neuronal para permitir la invasión del SNC. Figura propia creada en BioRender.com

Tecnologías utilizadas para el diagnóstico de la fiebre del OROV

El diagnóstico clínico de la fiebre del OROV presenta desafíos debido a la naturaleza inespecífica de sus síntomas, que pueden a menudo confundirse con el cuadro clínico provocado por otros arbovirus endémicos en las Américas. Además, los análisis de sangre convencionales generalmente no son concluyentes ni específicos para detectar esta infección.

Actualmente, existen diversas técnicas diagnósticas moleculares y serológicas para detectar el OROV. La detección molecular mediante pruebas de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción reversa (RT-PCR) se realiza durante la fase aguda, cuando la concentración viral en sangre es más alta¹. La mayoría de estos ensayos se dirigen al segmento S del virus al ser una región altamente conservada, sin embargo, no permiten distinguir los posibles reordenamientos que puedan ocurrir entre OROV (*Orthobunyavirus*) relacionados. Para lograr una tipificación precisa,

se han desarrollado métodos de RT-PCR anidados dirigidos al segmento M^{1,5,8}. Adicionalmente, la tecnología de secuenciación de próxima generación (NGS) se ha propuesto como una herramienta útil para la identificación precisa y detección viral en fase aguda, principalmente en aquellas muestras que puedan contener secuencias genómicas divergentes o previamente desconocidas que limitan la eficacia de los ensayos de RT-PCR para la detección del ARN viral⁸.

Los métodos diagnósticos serológicos pueden detectar anticuerpos IgM e IgG específicos del OROV en muestras de suero, plasma y LCR, los cuales se producen entre la primera y segunda semana después del inicio de la enfermedad^{1,5}. Las metodologías disponibles incluyen inmunoensayos enzimáticos, pruebas de neutralización, pruebas de fijación de complemento (CFT), pruebas de inmunofluorescencia y pruebas de inhibición de hemaglutinación (HI)^{1,5}. No obstante, la disponibilidad de inmunoensayos comerciales robustos para la detección del OROV es limitada.

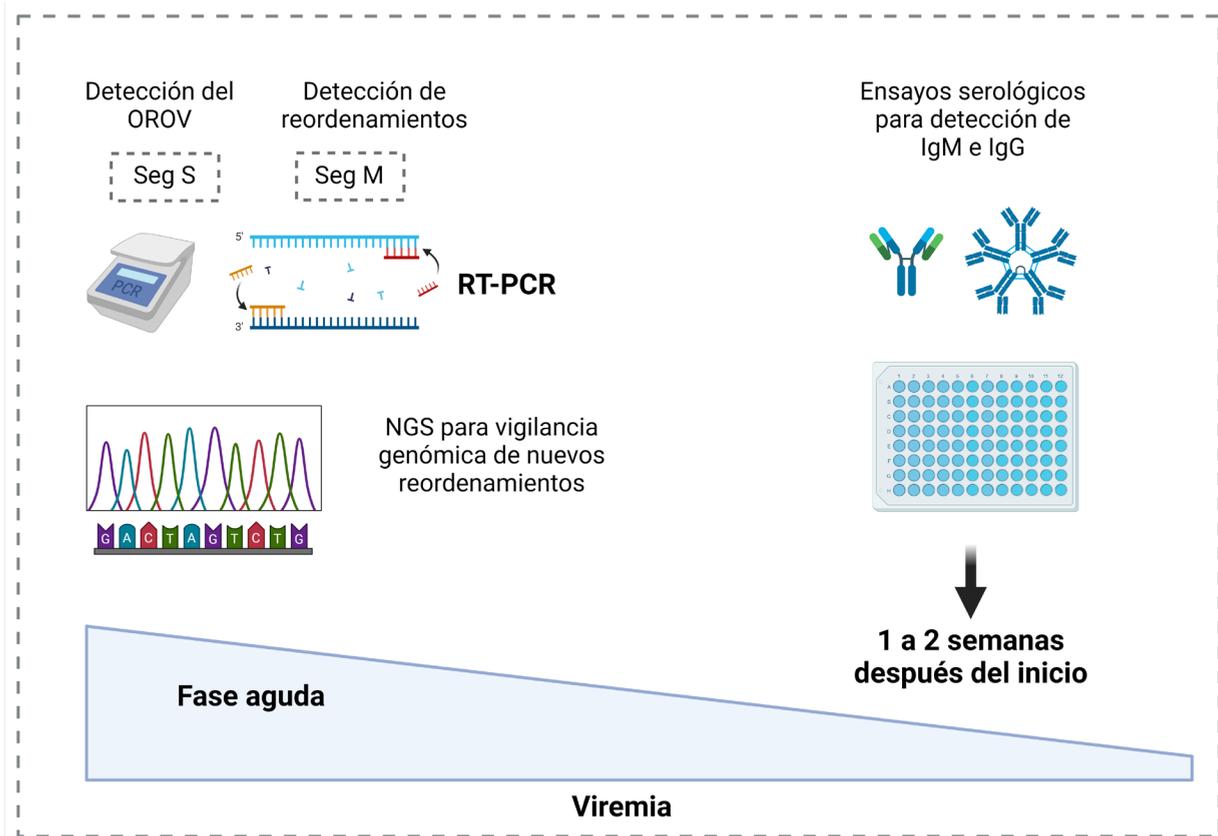


Figura 6. Métodos diagnósticos de la fiebre del OROV. Durante la fase aguda de la enfermedad, caracterizada por alta viremia, el OROV puede detectarse mediante técnicas moleculares como RT-PCR y secuenciación de nueva generación (NGS). Las pruebas serológicas para la detección de anticuerpos IgM o IgG contra el virus se realizan típicamente 1 a 2 semanas después del inicio de la enfermedad. Figura propia creada en BioRender.com

Según las directrices de la Organización Panamericana de Salud, para la detección y seguimiento de la fiebre de Oropouche se recomienda utilizar la técnica de RT-PCR en muestras colectadas en fase aguda, que cumplan con una definición de caso sospechoso de dengue, pero que resulten negativas para la detección molecular del virus.

Conclusiones

En los últimos 70 años, se ha producido un notable aumento de la incidencia y la propagación geográfica de las infecciones causadas por el OROV, lo que pone de manifiesto una creciente preocupación de Salud Pública. El genoma del OROV es trisegmentado, lo que permite el reordenamiento o recombinación con otros virus relacionados de la misma familia. Actualmente, se conocen tres reordenamientos del OROV, entre los cuales los virus Madre de Dios e Iquitos han sido asociados con enfermedades en humanos.

La infección por el OROV se transmite a través de la picadura de varias especies de mosquitos y se ha

detectado una amplia gama de huéspedes vertebrados con un gran potencial para generar una emergencia generalizada en el continente. Sin embargo el ciclo de transmisión del virus es poco conocido y necesita una amplia investigación para entender mejor los riesgos de propagación de la infección.

El OROV causa síntomas febriles indistinguibles de patógenos comunes endémicos de las Américas como el Dengue. Ocasionalmente, la infección por el OROV puede provocar enfermedad grave, como la meningoencefalitis. Debido a los síntomas inespecíficos generados por la infección viral, el diagnóstico de laboratorio es crucial, se han desarrollado varias pruebas moleculares y serológicas, pero todavía no se disponen de pruebas comerciales confiables.

A pesar de la enorme amenaza que supone el OROV para la salud pública del continente americano, todavía existen vacíos en la comprensión de la epidemiología, ecología, genómica viral y patogénesis de este arbovirus. Resolver estas deficiencias en el conocimiento es crucial

para desarrollar estrategias de salud pública eficaces para mitigar los efectos negativos causados por el OROV, mediante el desarrollo de vacunas profilácticas y tratamientos antirretrovirales efectivos contra este arbovirus, entre otros.

Contribución de autores

Brayan Fabian Mendoza-Landinez, Ivette Karina Freyle-Roman y Bladimiro Rincón-Orozco: conceptualización, redacción y edición.

Agradecimientos

Agradecemos a la Universidad Industrial de Santander (UIS), al Ministerio de Ciencia Tecnología e Innovación y a la Agencia de Cooperación Alemana (GIZ), por su constante apoyo en las actividades realizadas por el equipo de trabajo.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener potenciales conflictos de intereses con respecto a la revisión, autoría y/o publicación de este artículo.

Apoyo tecnológico de IA

Los autores informan que no usaron inteligencia artificial, modelo de lenguaje, aprendizaje automático o tecnologías similares para crear o ayudar con la elaboración o edición de cualquiera de los contenidos de este documento.

Referencias

1. Wesselmann KM, Postigo-Hidalgo I, Pezzi L, de Oliveira-Filho EF, Fischer C, de Lamballerie X, et al. Emergence of Oropouche fever in Latin America: a narrative review. *Lancet Infect Dis*. 2024; doi: [10.1016/S1473-3099\(23\)00740-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00740-5)
2. Romero-Alvarez D, Escobar LE. Oropouche fever, an emergent disease from the Americas. *Microbes Infect*. 2018; 20(3): 135–146. doi: [10.1016/j.micinf.2017.11.013](https://doi.org/10.1016/j.micinf.2017.11.013)
3. Zhang Y, Liu X, Wu Z, Feng S, Lu K, Zhu W, et al. Oropouche virus: A neglected global arboviral threat. *Virus Res*. 2024; 341: 199318. doi: [10.1016/j.virusres.2024.199318](https://doi.org/10.1016/j.virusres.2024.199318)
4. Files MA, Hansen CA, Herrera VC, Schindewolf C, Barrett ADT, Beasley DWC, et al. Baseline mapping of Oropouche virology, epidemiology, therapeutics, and vaccine research and development. *NPJ Vaccines*. 2022; 7(1): 38. doi: [10.1038/s41541-022-00456-2](https://doi.org/10.1038/s41541-022-00456-2)
5. OPS/OMS [Internet]. Washington D. C: Organización Panamericana de la Salud; 2024 [cited 2024 Jun 16]. Alerta Epidemiológica Oropouche en la Región de las Américas - 9 de mayo del 2024. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-oropouche-region-america-9-mayo-2024>
6. Elliott RM. Orthobunyaviruses: recent genetic and structural insights. *Nat Rev Microbiol*. 2014; 12(10): 673–685. doi: [10.1038/nrmicro3332](https://doi.org/10.1038/nrmicro3332)
7. da Rosa JFT, de Souza WM, de Paula Pinheiro F, Figueiredo ML, Cardoso JF, Acrani GO, et al. Oropouche virus: Clinical, epidemiological, and molecular aspects of a neglected orthobunyavirus. *Am J Trop Med Hyg*. 2017; 16–0672. doi: [10.4269/ajtmh.16-0672](https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0672)
8. Sakkas H, Bozidis P, Franks A, Papadopoulou C. Oropouche fever: A review. *Viruses*. 2018; 10(4): 175. doi: [10.3390/v10040175](https://doi.org/10.3390/v10040175)
9. Walsh C, Robert M, Christofferson R. Observational characterization of the ecological and environmental features associated with the presence of Oropouche virus and the primary vector *Culiseta inornata*: Data synthesis and systematic review. *Trop Med Infect*. 2021; 6(3): 143. doi: [10.3390/tropicalmed6030143](https://doi.org/10.3390/tropicalmed6030143)
10. Pinheiro FP, Travassos da Rosa AP, Travassos da Rosa JF, Ishak R, Freitas RB, Gomes ML, et al. Oropouche virus. I. A review of clinical, epidemiological, and ecological findings. *Am J Trop Med Hyg*. 1981; 30(1): 149–160.
11. Hoch AL, Pinheiro FP, Roberts DR, Gomes ML. Laboratory transmission of Oropouche virus by *Culex quinquefasciatus* Say. *Bulletin of the Pan American Health Organization*. 1987; 21(1): 55–61.
12. Peinado R dos S, Saivish MV, Menezes G de L, Fulco UL, da Silva RA, Korostov K, et al. The search for an antiviral lead molecule to combat the neglected emerging Oropouche virus. *Curr Res Microb Sci*. 2024; 6: 100238. doi: [10.1016/j.crmicr.2024.100238](https://doi.org/10.1016/j.crmicr.2024.100238)
13. Livonesi MC, de Sousa RLM, Badra SJ, Figueiredo LTM. In vitro and in vivo studies of ribavirin action on Brazilian Orthobunyavirus. *Am J Trop Med Hyg*. 2006; 75(5): 1011–6. doi: [10.1016/j.ajtmh.2007.01.158](https://doi.org/10.1016/j.ajtmh.2007.01.158)
14. Livonesi MC, Moro de Sousa RL, Moraes Figueiredo LT. In vitro study of antiviral activity of Mycophenolic acid on Brazilian Orthobunyaviruses. *Intervirology*. 2007; 50(3): 204–8. doi: [10.1159/000099219](https://doi.org/10.1159/000099219)

15. Livonesi MC, Moro de Sousa RL, Badra SJ, Figueiredo LTM. In vitro and in vivo studies of the Interferon-alpha action on distinct Orthobunyavirus. *Antivir Res.* 2007; 75(2): 121–128. doi: [10.1016/j.antiviral.2007.01.158](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2007.01.158)
16. Saivish MV, Menezes G de L, da Silva RA, de Assis LR, Teixeira I da S, Fulco UL, et al. Acridones as promising drug candidates against Oropouche virus. *Curr Res Microb Sci.* 2024; 6: 100217. doi: [10.1016/j.crmicr.2023.100217](https://doi.org/10.1016/j.crmicr.2023.100217)
17. Stubbs SH, Cornejo Pontelli M, Mishra N, Zhou C, de Paula Souza J, Mendes Viana RM, et al. Vesicular stomatitis virus chimeras expressing the Oropouche virus Glycoproteins elicit protective immune responses in mice. *mBio.* 2021; 12(4). doi: [10.1128/mBio.00463-21](https://doi.org/10.1128/mBio.00463-21)
18. Adhikari UK, Tayebi M, Rahman MM. Immunoinformatics Approach for epitope-based peptide vaccine design and active site prediction against polyprotein of emerging Oropouche virus. *J Immunol Res.* 2018; 2018: 6718083. doi: [10.1155/2018/6718083](https://doi.org/10.1155/2018/6718083)
19. Rodrigues AH, Santos RI, Arisi GM, Bernardes ES, Silva ML, Rossi MA, et al. Oropouche virus experimental infection in the golden hamster (*Mesocricetus auratus*). *Virus Res.* 2011; 155(1): 35–41. doi: [10.1016/j.virusres.2010.08.009](https://doi.org/10.1016/j.virusres.2010.08.009)
20. Santos RI, Almeida MFP, Paula FE, Rodrigues AH, Saranzo AM, Paula AE, et al. Experimental infection of suckling mice by subcutaneous inoculation with Oropouche virus. *Virus Res.* 2012; 170(1–2): 25–33. doi: [10.1016/j.virusres.2012.07.006](https://doi.org/10.1016/j.virusres.2012.07.006)
21. da Silva Menegatto MB, Ferraz AC, Lima RLS, Almeida LT, de Brito RCF, Reis AB, et al. Oropouche virus infection induces ROS production and oxidative stress in liver and spleen of mice. *J Gen Virol.* 2023; 104(5). doi: [10.1099/jgv.0.001857](https://doi.org/10.1099/jgv.0.001857)
22. Almeida GM, Souza JP, Mendes ND, Pontelli MC, Pinheiro NR, Nogueira GO, et al. Neural infection by Oropouche virus in adult human brain slices induces an inflammatory and toxic response. *Front. Neurosci.* 2021; 15. doi: [10.3389/fnins.2021.674576](https://doi.org/10.3389/fnins.2021.674576)
23. Proenca-Modena JL, Hyde JL, Sesti-Costa R, Lucas T, Pinto AK, Richner JM, et al. Interferon-regulatory factor 5-dependent signaling restricts Orthobunyavirus dissemination to the central nervous system. *Virol J.* 2016; 90(1): 189–205. doi: [10.1128/JVI.02276-15](https://doi.org/10.1128/JVI.02276-15)