

Artículo original

Fiebre de Oropouche: Una enfermedad desatendida que está generando alertas

[Oropouche fever: A neglected disease that is raising alarms]

Laura María Zabala Sepúlveda^{1,2,3} , Jose Fernando Gomez Urrego^{2,3} , Juan Pablo Rojas Hernández^{4,2,3} 

1. Médico residente, Universidad Libre Seccional, Cali, Colombia; 2. Pediatría, Universidad Libre Seccional, Cali, Colombia; 3. Grupo de Investigación en Pediatría (GRINPED), Cali, Colombia; 4. Infectología, Universidad Libre Seccional, Cali, Colombia.

Correspondencia: Laura María Zabala Sepúlveda / **Email:** laurama.zabala@gmail.com

Recibido: 6 de septiembre de 2024

Aceptado: 31 de enero de 2025

Publicado: 30 de abril de 2025

Palabras clave: Fiebre Oropouche, Oropouche, América, Colombia.

Keywords: Oropouche fever, Oropouche, América, Colombia.

Aspectos bioéticos: Los autores declaran que se obtuvo consentimiento informado de los participantes. Los autores declaran que se siguió las normas institucionales éticas.

Financiamiento: Los autores declaran que no hubo financiamiento externo para la elaboración de este trabajo.

Datos: Los autores no proporcionaron declaraciones relativas a políticas de uso o disponibilidad de datos.

Reproducción: Para uso personal e individual. Sujeto a derechos de reproducción.

DOI: 10.37980/im.journal.rsp.20252437

Disponible en:

LatinIndex

LILACS

Revistas Médicas

Resumen

Introducción: La fiebre de Oropouche es una zoonosis de etiología viral transmitida principalmente por mosquitos de la especie *Culicoides paraensis*, la cual ha cobrado mayor atención en los últimos años debido a la aparición de brotes en la región de las Américas. En febrero de 2024 la OMS alertó sobre el aumento de la detección de casos de fiebre de Oropouche en algunas áreas de la Región de las Américas, encendiendo las alarmas internacionales ante una posible propagación de la enfermedad. **Objetivo:** Revisar la literatura sobre la fiebre de Oropouche con énfasis en aspectos virológicos, epidemiológicos, mecanismo de transmisión, manifestaciones clínicas y expectativas de tratamiento. **Métodos:** Se hizo una búsqueda bibliográfica no sistemática sobre fiebre de Oropouche en humanos en Medline, ClinicalKey, UpToDate, Scopus, Embase, Google Scholar, Pubmed. **Resultados:** Se describe la epidemiología, etiología, manifestaciones clínicas, complicaciones, aislamiento y posibilidades de tratamiento de la fiebre de Oropouche. **Conclusiones:** La fiebre por Oropouche virus (OROV) es un desafío de salud pública en América del Sur, agravado por su subregistro debido a la similitud con otras enfermedades como el dengue. La rápida propagación del virus, impulsada por factores climáticos y globales plantea un riesgo de expansión más allá de las Américas. Esto destaca la necesidad urgente de fortalecer la vigilancia epidemiológica y desarrollar una vacuna eficaz.

Abstract

Introduction: Oropouche fever is a zoonosis of viral etiology transmitted mainly by mosquitoes of the *Culicoides paraensis* species, which has gained greater attention in recent years due to the appearance of outbreaks in the Americas region. In February 2024, the WHO alerted about the increase in the detection of cases of Oropouche fever in some areas of the Americas Region, setting off international alarms about a possible spread of the disease. **Objective:** To review the literature on Oropouche fever with special emphasis on virological and epidemiological aspects, transmission mechanism, clinical manifestations and treatment expectations. **Methods:** A non-systematic bibliographic review on Oropouche fever in humans was carried out in the different databases of Medline, ClinicalKey, UpToDate, Scopus, Embase, Google Scholar, Pubmed. **Results:** The epidemiology, etiology, clinical manifestations, complications, isolation and treatment possibilities of Oropouche fever are described. **Conclusions:** Oropouche fever is a public health challenge in South America, aggravated by its underreporting due to its similarity with other diseases such as dengue. The rapid spread of the virus, driven by climatic and global factors, poses a risk of expansion beyond the Americas. This highlights the urgent need to strengthen epidemiological surveillance and develop an effective vaccine.

Introducción

El virus Oropouche es el agente etiológico responsable de la fiebre de Oropouche, un Arbovirus del género Orthobunyavirus, caracterizado por una estructura de ARN monocatenario de sentido negativo y un genoma con envoltura lipídica esférica, es una zoonosis transmitida por artrópodos principalmente del mosquito vector *Culicoides paraensis* y de ciertos mosquitos vectores como *Coquillettidia venezuelensis*, *Aedes serratus*, *Culex quinquefasciatus* para mantener su ciclo urbano [1,2].

El virus se identificó por primera vez en Trinidad y Tobago en 1955 en un trabajador forestal febril. En Pará, un estado del norte de Brasil, se registró el primer brote por OROV en 1961 donde se estima 11.000 personas fueron afectadas [3,4]. Desde entonces en las Américas, se han descrito numerosos brotes de enfermedad por el virus de Oropouche (OROV) en comunidades rurales y urbanas de Brasil, Ecuador, Guyana Francesa, Panamá, Perú y Trinidad y Tobago [5].

En febrero de 2024, la OMS alertó sobre el aumento de la detección de casos de fiebre de Oropouche en algunas áreas de la región de las Américas, encendiendo las alarmas internacionales ante una posible propagación de la enfermedad, además recomendando reforzar las medidas de control vectorial y de protección personal de la población a mayor riesgo [6]. Durante mayo y agosto de 2024, la OMS lanzó nuevas alertas epidemiológicas debido al aumento de casos notificados, incluyendo infecciones en áreas donde históricamente no se habían registrado casos, casos fatales relacionados y posible transmisión vertical del virus [7,8].

Revisiones de la literatura previa han analizado la información disponible hasta 2024, describiendo las características epidemiológicas y clínicas, así como los métodos de diagnóstico y prevención de los brotes esporádicos de fiebre de Oropouche. Ante el reciente aumento de casos y los nuevos reportes en Colombia, hemos emprendido una nueva revisión de la literatura, enfocándonos en la evolución de la epidemiología del virus Oropouche desde sus primeros casos en la década de 1950 hasta el presente, los avances en su tratamiento y prevención.

Materiales y métodos

Se presenta una revisión narrativa con base en información recolectada en bases de datos como UpToDate, Google Scholar, Medline, ClinicalKey, Scopus, Embase, Pubmed con el objetivo de describir los aspectos más relevantes de fiebre de Oropouche desde una perspectiva epidemiológica actual, además de presentar datos fisiopatológicos, de diagnóstico, tratamiento y medidas de prevención.

Epidemiología

Desde su primera descripción en 1961 en Trinidad y Tobago [3], OROV ha provocado numerosos brotes e infecciones esporádicas en la región amazónica de Brasil. El primer brote registrado de fiebre OROV ocurrió en Belém, una ciudad ubicada en el estado de Pará en Brasil, conocido por sus selvas tropicales y cercanía con el río Amazonas, afectando a aproximadamente 11,000 personas en 1961 [4].

OROV también ha sido reportado en América Central, aislándose por primera vez en 1989 en pacientes con enfermedad febril aguda en Panamá durante un programa de vigilancia del Dengue. Desde entonces, la vigilancia epidemiológica ha confirmado la circulación de OROV en varios países sudamericanos, como Bolivia, Ecuador, Colombia y Venezuela [9,10].

En Perú, se registró un brote de enfermedad febril aguda atribuida al virus de Oropouche en mayo de 2010 y según este informe se registraron 282 casos de fiebre de Oropouche, entre probables (n=241) y confirmados (n=41), además documentándose la presencia del mosquito *Culicoides paraensis* en la localidad donde estaba ocurriendo el brote, el tratamiento fue sintomático. La duración de la enfermedad fue entre siete a diez días y no se reportó secuela alguna, no conociéndose de defunciones por la enfermedad [11,12].

En 2016, se reportó el primer caso de fiebre OROV fuera de la región amazónica, lo que despertó preocupación acerca de la posibilidad de que la enfermedad se propagara a otras áreas consideradas hasta el momento no endémicas [13].

Para el 2020 en una aldea de la selva tropical de la Guayana Francesa se reportó un brote de enfermedad febril aguda con síntomas similares a los del dengue, incluyendo cefalea intensa, dolor retroocular, mialgias y artralgias; de los 28 casos estudiados mediante PCR o microneutralización, se encontraron pruebas positivas para OROV en 23 de ellos. Este hallazgo fue significativo, ya que marcó la primera vez que se documentaba la presencia de OROV en la Guayana Francesa [14].

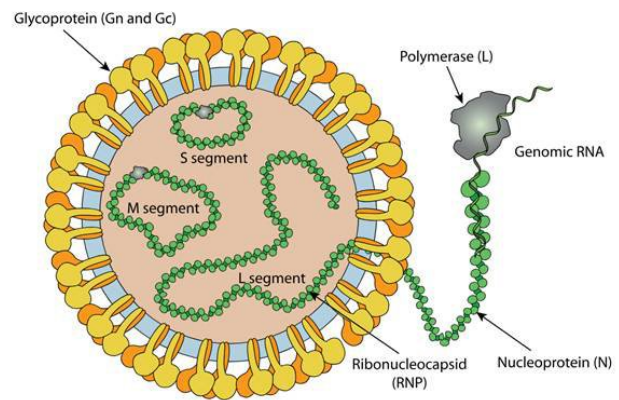
Entre 2019 y 2022, Ciuoderis et al., llevaron a cabo un monitoreo de la enfermedad febril aguda (AFI) en centros de salud en cuatro localidades de Colombia: Cúcuta, Cali, Villavicencio y Leticia. El análisis filogenético detectó la introducción de al menos dos linajes independientes de OROV en el país [15].

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) a mediados del 2010 emitió una alerta epidemiológica dado la notificación de numerosos brotes de enfermedad por el virus de Oropouche en comunidades rurales y urbanas de Brasil, Ecuador, Panamá, Perú y Trinidad y Tobago. Durante lo transcurrido del 2024 la Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) han lanzado 3 alertas epidemiológicas debido al aumento en la detección de casos de fiebre de Oropouche en algunas áreas de la Región de las Américas, la última de ellas emitida el 01 de agosto 2024 indica que entre la semana epidemiológica (SE) 1 y la SE 29 del 2024, se notificaron 8.078 casos confirmados de Oropouche, incluidas dos defunciones en la región de las Américas, datos que se muestran en la figura 1 [8].

La historia epidemiológica de la fiebre OROV evidencia cómo los cambios ambientales y climáticos provocados por las actividades humanas han influido en la propagación de los hospedadores y vectores de esta manera influyendo en la prevalencia y propagación de la enfermedad.

Dado que tanto los cambios ambientales y como la alta migración de humanos y animales son fenómenos globales, es posible que en el futuro se observe la expansión del OROV más allá de América del Sur.

Figura1. Representación esquemática del género Orthobunyavirus.



Fuente: ViralZone (www.expasy.ch/viralzone), Instituto Suizo de Bioinformática

Casos en Colombia

Ciuoderis et al. identificaron 87 casos de enfermedad por virus Oropouche entre 2019 y 2021 en cuatro ciudades del país: Cúcuta (n=3), Cali (n=3), Leticia (n=43) y Villavicencio (n=38) a través del análisis retrospectivo por laboratorio de muestras de casos de enfermedad febril aguda. El 35,6% correspondía al grupo de 18 a 29 años, el 52% son hombres y el 91,2% correspondían a muestras recolectadas en el año 2021 [15].

Hasta julio de 2024, el Instituto Nacional de Salud de Colombia (INS) procesó 1.279 muestras de pacientes con enfermedad febril compatible con dengue, provenientes de 19 departamentos. De estas, 87 resultaron positivas para el virus Oropouche mediante pruebas moleculares de PCR.

La mayoría de los casos identificados por el INS a través del sistema de vigilancia en salud pública (SIVIGILA) se encontraron en la región del Amazonas, representando el 94,6% de los positivos (68 casos en Leticia y 2 en Puerto Nariño).

También se registraron dos casos en Tabatinga, Brasil, uno en Florencia, Caquetá, y otro en Guamal, Meta. El 51,4% de los casos correspondió a mujeres, mientras que el 42,8% del total de muestras (n=27) se identificaron en población indígena, incluyendo dos mujeres gestantes. Además, el 76,2% (n=48) de los casos fueron reportados en zonas urbanas [16].

A la fecha, solo dos casos requirieron manejo hospitalario por su enfermedad de base con evolución satisfactoria, ninguno de los casos presentó complicaciones asociadas al virus y tampoco se registraron defunciones. Los recién nacidos de las dos gestantes infectadas, no presentaron enfermedad.

Etiología

OROV es un virus esférico envuelto, con un tamaño de 80 a 120 nm de diámetro, es un arbovirus perteneciente a la familia Peribunyaviridae, género Orthobunyavirus, el género más grande de virus ARN con más de 170 virus nombrados correspondientes a 18 serogrupos diferentes y 48 complejos de especies. Su estructura, como la de otros miembros de la familia Peribunyaviridae, se caracteriza por un genoma de ARN monocatenario segmentado y varias proteínas estructurales y no estructurales, cada una de las cuales desempeña un papel crucial en el ciclo de vida del virus [17, 18].

El genoma de OROV está compuesto por tres segmentos de ARN monocatenario, denominados Grande (L), Mediano (M) y Pequeño (S). El segmento L codifica la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), una enzima fundamental para la replicación del genoma viral. Esta polimerasa es responsable de sintetizar nuevas copias del genoma viral en el citoplasma de las células infectadas [19]. El segmento M del virus codifica no solo las glicoproteínas Gn y Gc, sino también una proteína no estructural llamada NSm. Se cree que NSm participa en el proceso de ensamblaje y gemación del virus, aunque su función exacta aún no se comprende del todo. Por otro lado, el segmento S codifica la proteína de la nucleocápside (N) y una proteína no estructural (NSs) [20]. La proteína N interactúa con el ARN viral para formar la estructura de la nucleocápside, encapsulando y protegiendo los segmentos del genoma viral. Esta proteína es abundante en las partículas virales y desempeña un papel importante en la replicación y transcripción viral, asegurando la integridad del genoma viral [21]. La proteína NSs, aunque no se incorpora en la partícula viral, es esencial para evadir la respuesta antiviral del huésped. Esta proteína inhibe la respuesta del interferón del huésped, un componente clave del sistema inmunológico innato, facilitando así la replicación del virus [17].

La estructura del virus Oropouche (OROV) resulta más compleja debido a la presencia de balsas lipídicas, que son microdominios en la membrana de la célula huésped, ricos en colesterol y esfingolípidos. Estas balsas lipídicas se consideran importantes en el proceso de ensamblaje y gemación del virus, ya que proporcionan una plataforma para la concentración de proteínas virales y la formación de nuevas partículas virales [22].

El virus de Oropouche (OROV) tiene un genoma segmentado, lo que aumenta la probabilidad de que ocurran eventos de reordenamiento genético. Este fenómeno, común en los bunyavirus, se ha asociado en algunos casos con un incremento significativo en la gravedad de las enfermedades. Además, el reordenamiento genético parece ser fundamental para la evolución y el surgimiento de nuevos virus dentro de OROV y especies relacionadas, ejemplos de esto incluyen el virus reordenado Perdoes en Brasil, el virus Iquitos (IQTV) en Perú y el virus Madre de Dios en Venezuela, la aparición de estas nuevas cepas puede llegar a tener importantes implicaciones epidemiológicas, aumentando el riesgo de brotes y con esto la necesidad de actualizar las estrategias de control y prevención de la enfermedad [23,24,9].

Mecanismos de transmisión y factores de riesgo

El Virus de Oropouche cuenta para mantenerse en la naturaleza con un ciclo urbano y un ciclo selvático, los cuales incluyen diferentes vectores.

En el ciclo urbano o epidémico del virus de Oropouche (OROV), los humanos parecen ser los únicos vertebrados involucrados. Estudios realizados con animales domésticos como perros, gatos y pollos han descartado su papel en el mantenimiento de este ciclo [25]. Durante las epidemias urbanas, los vectores más comunes son el mosquito *Culicoides paraensis* y el mosquito *Culex quinquefasciatus*. Este último en experimentos de laboratorios demostró ser un vector ineficiente para la transmisión de OROV [26]. La eficiencia de *C. paraensis* para transmitir la enfermedad, incluso alimentándose de sangre con títulos bajos del virus, proporciona una fuerte evidencia de que es el vector más importante de OROV [27]. En el ciclo selvático,

los mamíferos, las aves silvestres y domésticas actúan como huéspedes reservorios naturales. Se han detectado anticuerpos contra OROV en diversas especies, como perezosos de tres dedos de garganta clara (*Bradypus tridactylus*), primates no humanos como monos capuchinos (*Cebus spp.*), monos aulladores negros y dorados (*Alouatta caraya*), titíes de penacho negro (*Callithrix penicillata*), roedores y aves. Existen datos publicados sobre el aislamiento de OROV en un perezoso en Brasil en 1960 y la detección de anticuerpos en roedores, aves silvestres y domésticas durante una epidemia en Mojiu dos Campos, Brasil, en 1975 [28]. No obstante, la literatura existente sobre la detección de OROV en estos reservorios es limitada. Hasta el momento, los humanos probablemente actúan como un vínculo entre los ciclos selvático y urbano, ya que se infectan al invadir el bosque y luego regresan a las áreas urbanas durante el período virémico.

Fisiopatología

El período de incubación es de 3 a 8 días después de ser picado por un mosquito o jején infectado con OROV. En la fase aguda de la enfermedad, la viremia alcanza su pico máximo hacia el día 2 después de iniciados los síntomas clínicos, disminuyendo gradualmente los siguientes días. En la mayoría de los individuos, la enfermedad aguda es relativamente corta, con una duración de 2 a 7 días. Aproximadamente el 60% de los casos presentan recaídas en las dos semanas siguientes a la recuperación, con un cuadro sintomático similar o más severo, incluyendo casos de meningitis aséptica [1,26].

El OROV puede provocar una infección sistémica y una respuesta inflamatoria en el sistema nervioso central (SNC). El virus es altamente detectable en sangre desde el inicio de la infección y puede alcanzar progresivamente las vías neuronales afectando el SNC en casos graves, pudiéndose detectar el virus en muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) [29]. Se cree que el virus penetra la barrera hemato-encefálica (BHE) a través de un mecanismo de caballo de Troya, donde el patógeno es transportado a través del torrente sanguíneo dentro de los fagocitos infectados, pasando así desapercibido a los órganos/tejidos diana. Una vez dentro,

puede replicarse, eludiendo cualquier respuesta inmune y cruzando cualquier barrera como la BHE. También puede estar involucrada una ruta neuronal de invasión cerebral debido a la acumulación viral observada dentro de las neuronas [30]. Se han realizado experimentos en ratones las cuales han demostrado manifestaciones graves de encefalitis relacionadas con la propagación extendida de OROV a través del parénquima cerebral [31]. A pesar de la grave enfermedad del SNC, los hallazgos por histopatología han mostrado poca inflamación en el tejido cerebral y de médula espinal, lo que indica que la replicación en las neuronas puede ocurrir con relativamente poco deterioro funcional. La naturaleza hepatotrópica de OROV se describe en varios estudios, aunque no hay informes sobre manifestaciones de hepatitis en pacientes con fiebre por OROV [32].

Por otro lado, OROV provoca una respuesta en el huésped infectado que ayuda a controlar y resolver la infección. La replicación del virus en las células del huésped produce proteínas virales que son reconocidas por el sistema inmunológico, lo que desencadena una respuesta inmune. Esta respuesta involucra tanto al sistema innato como al adaptativo. En la inmunidad innata, los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) detectan patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), lo que activa cascadas de señalización que resultan en la producción de citocinas, especialmente interferones (IFN), que son fundamentales para limitar la replicación viral, además Se ha documentado que el factor regulador del interferón 5 (IRF-5) desempeña un papel crucial en la modulación de la respuesta antiviral del huésped en los órganos periféricos, controlando la diseminación del virus OROV hacia el sistema nervioso central (SNC). IRF-5 ejerce un efecto inhibitorio sobre la enfermedad neuroinvasiva y reduce la replicación viral en el hígado, el bazo y la sangre durante las primeras etapas de la infección [18,45].

Las células presentadoras de antígenos (APC), que están abundantemente presentes en la sangre, desempeñan un papel crucial en el reconocimiento de PAMP y en la inducción de la respuesta de IFN a través de los genes estimulados por interferón (ISG). Además, las APC tienen un papel importante en el desarrollo de la inmunidad adaptativa [18, 33].

Schwarz et al. demostraron que el OROV utiliza, la proteína relacionada con lipoproteínas de baja densidad 1 (Lrp1), para una infección celular eficiente, demostrando la relevancia biológica de la interacción OROV-Lrp1 para la entrada de OROV en las células del huésped involucrado en la endocitosis y la transducción de señales [34].

Manifestaciones clínicas

Las infecciones en humanos causadas por OROV se manifiestan como una enfermedad febril aguda, generalmente acompañada de cefalea, mialgia, artralgia, mareos, náuseas, vómitos, fotofobia, dolor retroocular y, en raras ocasiones, erupción cutánea que aparece más comúnmente en el tronco y los brazos, signos hemorrágicos como sangrado espontáneo, petequias, epistaxis, sangrado gingival y signos del SNC como meningitis aséptica o meningoencefalitis [35].

Unos días después del episodio febril inicial, es común observar una recurrencia de los síntomas, pero generalmente con menor intensidad, representando aproximadamente el 60% de los casos. Algunos pacientes pueden presentar una presentación clínica de meningitis pudiendo experimentar rigidez de nuca, mareos, vómitos, letargo, diplopía y nistagmo, sin embargo, suelen tener un buen pronóstico, sin secuelas neurológicas [36].

Diagnóstico

El diagnóstico clínico de la fiebre por OROV es difícil, ya que la enfermedad presenta síntomas similares a los de otras arbovirosis que circulan en las áreas endémicas, como el dengue, chikungunya, zika, fiebre amarilla y malaria. Los análisis de sangre de rutina no son particularmente útiles para el diagnóstico de la infección por OROV. Aunque se han reportado casos de leucopenia y niveles ligeramente elevados de transaminasas hepáticas, estos hallazgos son inespecíficos. Esta falta de especificidad ha dificultado el diagnóstico preciso de la enfermedad, lo que ha resultado en una notificación inadecuada y, en consecuencia, en un subregistro de los casos [35].

Por lo tanto, el diagnóstico diferencial debe basarse en pruebas de laboratorio específicas que confirmen la infección por fiebre por OROV,

Existen múltiples técnicas de diagnóstico para el OROV. Debido a que el pico de viremia tiende a coincidir con el inicio de la enfermedad febril aguda, durante este tiempo, es posible medir el ARN viral y el antígeno en la sangre. Además, los pacientes comienzan a generar anticuerpos IgM e IgG entre un día y 2 semanas después del inicio de la enfermedad, lo que permite realizar pruebas serológicas [33, 37].

Las muestras preferidas para el diagnóstico de OROV son el suero o el plasma. Las técnicas moleculares, como la RT-PCR anidada, se han utilizado con éxito como herramientas clave para el diagnóstico rápido y específico de la infección por OROV tanto en muestras de suero como de líquido cefalorraquídeo (LCR). En sueros recolectados durante los primeros cinco días de la enfermedad, esta técnica ha mostrado una tasa de detección del 93% [38,39].

En pacientes con infecciones por OROV que afectan al sistema nervioso central (SNC), se ha logrado el aislamiento del virus del LCR y se ha identificado la presencia de IgM en el LCR [30].

Además, el OROV se ha detectado mediante PCR en muestras de saliva y orina recolectadas de pacientes sintomáticos dentro de los primeros cinco días desde el inicio de la enfermedad, lo que sugiere que estas muestras también podrían ser útiles para el diagnóstico [40].

Tratamiento

El tratamiento disponible actualmente es sintomático, proporcionando alivio a los síntomas presentados por el paciente sin eliminar o inhibir la replicación viral.

No existe un antiviral efectivo para tratar la infección por OROV. Aunque se han investigado algunos tratamientos, ninguno ha demostrado ser eficaz contra este virus. Por ejemplo, la ribavirina, un antiviral probado en ratones, no mostró efectividad in vivo contra OROV. De manera similar, el ácido micofenólico, que había mostrado actividad in vitro contra el virus de la fiebre amarilla, el DENV y el virus del bosque de Semliki, tampoco resultó eficaz contra OROV [41,42].

Medidas de prevención

Las medidas de prevención se centran en el control de los vectores, lo cual incluye la identificación y eliminación de posibles criaderos de mosquitos, como aguas estancadas y objetos que puedan acumular agua.

Además, es importante tomar medidas para prevenir las picaduras de mosquitos, como el uso de mosquiteros, ropa que cubra los brazos y las piernas, y repelentes que contengan DEET, IR3535 o icaridina, los cuales se pueden aplicar tanto en la piel expuesta como en la ropa [43].

Actualmente no existe una vacuna disponible para el OROV, sin embargo, Stubbs et al. presentaron una vacuna candidata basada en un virus de estomatitis vesicular quimérica con capacidad de replicación que expresa glicoproteínas completas o truncadas de OROV, la cual mostró una disminución en la carga viral y en la gravedad de los síntomas en ratones, aunque no logró prevenir la infección viral, ya que los ratones continuaron siendo virémicos a pesar de la inmunización. A pesar de estas limitaciones, los estudios realizados proporcionan una base sólida para continuar investigando el desarrollo de una vacuna efectiva [44].

Conclusiones

La fiebre por OROV representa un importante desafío de salud pública principalmente en América del sur, desafío que se ve exacerbado por el subregistro que existe de la enfermedad dada su similitud con otras enfermedades arbovirales como el dengue.

El aumento creciente de los casos reportados de OROV refleja la rápida propagación del virus en las últimas décadas, impulsada por el desequilibrio climático, el movimiento masivo y acelerado de personas a nivel global, el calentamiento global, y la destrucción de recursos naturales. Este panorama, combinado con la posibilidad de presentaciones graves con afectación del sistema nervioso central, resalta el riesgo de que el virus se extienda a nuevas regiones más allá de las Américas. Esta situación subraya la importancia de continuar fortaleciendo las estrategias de vigilancia epidemiológica para una rápida detección de brotes, la implementación de medidas de control efectivas, y la promoción de investigaciones dirigidas al desarrollo de una vacuna eficaz.

Contribución clave del estudio

OBJETIVO	Revisar la literatura sobre la Fiebre de Oropouche realizando especial énfasis en aspectos virológicos, epidemiológicos, mecanismo de transmisión, manifestaciones clínicas y expectativas de tratamiento
DISEÑO DEL ESTUDIO	Búsqueda bibliográfica no sistemática
FUENTE DE INFORMACIÓN	Medline, ClinicalKey, UpToDate, Scopus, Embase, Google Scholar, Pubmed.
POBLACIÓN / MUESTRA	No aplica
ANÁLISIS ESTADÍSTICOS	No aplica
PRINCIPALES HALLAZGOS	La fiebre de Oropouche es una enfermedad zoonótica emergente causada por el virus Oropouche, un arbovirus del género Orthobunyavirus transmitido por artrópodos. Se manifiesta como una enfermedad febril aguda autolimitada, en algunos casos afectando al sistema nervioso central. Actualmente, el tratamiento es sintomático, y no existe una vacuna disponible, aunque es un área activa de investigación. La prevención se basa en medidas de protección para evitar la propagación del virus.

Referencias

- [1] Sakkas H, Bozidis P, Franks A, Papadopoulou C. Oropouche Fever: A Review. *Viruses*. 2018 Apr 4;10(4):175. doi: [10]3390/v10040175. PMID: 29617280; PMCID: PMC5923469.
- [2] Bonifay T, Turnier P Le, Epelboin Y, et al. Review on main arboviruses circulating on French Guiana, an ultra-peripheric European region in South America. *Viruses*. 2023;15:1268. doi: [10]3390/v15061268.
- [3] Anderson CR, Spence L, Downs WG, Aitken TH. Oropouche virus: a new human disease agent from Trinidad, West Indies. *Am J Trop Med Hyg*. 1961 Jul;10:574-8. doi: [10]4269/ajtmh.1961.10.574. PMID: [13683183].
- [4] Watts DM, Phillips I, Callahan JD, Griebelow W, Hyams KC, Hayes CG. Oropouche virus transmission in the Amazon river basin of Peru. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 1997;56:148–152. doi: [10]4269/ajtmh.1997.56.148
- [5] PAHO; WHO. Epidemiological Alert: Oropouche fever outbreak. PAHO/WHO; [2010] <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-brote-fiebre-oropouche-22-junio-2010-0>
- [6] PAHO; WHO. Alerta Epidemiológica: Oropouche en la Región de las Américas. PAHO; [2024] <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-oropouche-region-americas-2-febrero-2024>
- [7] PAHO; WHO. Alerta Epidemiológica Oropouche en la Región de las Américas. PAHO; [2024] <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-oropouche-region-americas-9-mayo-2024>
- [8] PAHO; WHO. Alerta Epidemiológica Oropouche en la Región de las Américas. PAHO; [2024] <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-oropouche-region-americas-1-agosto-2024>
- [9] Navarro JC, Giambalvo D, Hernandez R, et al. Isolation of Madre de Dios Virus (Orthobunyavirus; Bunyaviridae), an Oropouche Virus Species Reassortant, from a Monkey in Venezuela. *Am J Trop Med Hyg*. 2016 Aug 3;95(2):328-38. doi: [10]4269/ajtmh.15-0679. Epub 2016 May [23] PMID: 27215299; PMCID: PMC4973178.
- [10] Forshey BM, Guevara C, Laguna-Torres VA,. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010 Aug 10;4(8):e787. doi: [10]1371/journal.pntd.0000787. PMID: 20706628; PMCID: PMC2919378.
- [11] PAHO; WHO.Alerta Epidemiológica Brote de fiebre de Oropouche (22 junio 2010). PAHO; [2010] <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-brote-fiebre-oropouche-22-junio-2010>
- [12] Álvarez-Falconi PP, Ríos Ruíz BA.. Brote de Fiebre de Oropouche en Bagazán, San Martín - Perú: Evaluación epidemiológica, manifestaciones gastrointestinales y hemorrágicas *Rev. gastroenterol. Perú*. 2010;30(4): 334-340.
- [13] Rodrigues AH, Santos RI, Arisi GM, et al Oropouche virus experimental infection in the golden hamster (*Mesocricetus auratus*). *Virus Res*. 2011 Jan;155(1):35-41. doi: [10]1016/j.virusres.2010.08.009. Epub 2010 Aug [18] PMID: [20727376]
- [14] Gaillet M, Pichard C, Restrepo J, et al. Outbreak of Oropouche Virus in French Guiana. *Emerg Infect Dis*. 2021 Oct;27(10):2711-2714. doi: [10]3201/eid2710.204760. PMID: 34545800; PMCID: PMC8462337.

- [15] Ciuoderis KA, Berg MG, Perez LJ, et al. Oropouche virus as an emerging cause of acute febrile illness in Colombia. *Emerg Microbes Infect.* 2022 Dec;11(1):2645-2657. doi: [10]1080/22221751.2022.2136536. PMID: 36239235; PMCID: PMC9639516.
- [16] Instituto Nacional de Salud (INS). Colombia mantiene vigilancia activa de Oropouche en el país. <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Colombia-mantiene-vigilancia-activa-de-oropouche-en-Colombia.aspx>
- [17] Elliott RM, Blakqori G. Molecular biology of orthobunyaviruses. In: Plyusnin A, Elliott RM. *Bunyaviridae: Molecular and Cellular Biology*. Ed. Caister Academic Press. Norfolk, VA. [2011] pp. 1–39.
- [18] Nunes MRT, de Souza WM, Savji N. Oropouche orthobunyavirus: Genetic characterization of full-length genomes and development of molecular methods to discriminate natural reassortments. *Infect Genet Evol.* 2019 Mar;68:16-22. doi: [10]1016/j.meegid.2018.11.020. Epub 2018 Nov [29] PMID: [30504003]
- [19] Aquino VH, Moreli ML, Moraes Figueiredo LT. Analysis of oropouche virus L protein amino acid sequence showed the presence of an additional conserved region that could harbour an important role for the polymerase activity. *Arch Virol.* 2003 Jan;148(1):19-28. doi: [10]1007/s00705-002-0913-4. PMID: [12536293]
- [20] Obijeski JF, Bishop DH, Murphy FA, Palmer EL. Structural proteins of La Crosse virus. *J Virol.* 1976 Sep;19(3):985-97. doi: [10]1128/JVI.19.3.985-997.1976. PMID: 972436; PMCID: PMC354939.
- [21] Murillo JL, Cabral AD, Uehara M et al. Nucleoprotein from the unique human infecting Orthobunyavirus of Simbu serogroup (Oropouche virus) forms higher order oligomers in complex with nucleic acids in vitro. *Amino Acids.* 2018 Jun;50(6):711-721. doi: [10]1007/s00726-018-2560-4. Epub 2018 Apr [6] PMID: 29626301
- [22] Zhang Y, Liu X, Wu Z, et al. Oropouche virus: A neglected global arboviral threat. *Virus Res.* 2024 Mar;341:199318. doi: [10]1016/j.virusres.2024.199318. Epub 2024 Jan [16] PMID: 38224842; PMCID: PMC10827532.
- [23] Tilston-Lunel NL, Hughes J, Acrani GO, da Silva DE, Azevedo RS, Rodrigues SG, Vasconcelos PF, Nunes MR, Elliott RM. Genetic analysis of members of the species Oropouche virus and identification of a novel M segment sequence. *J Gen Virol.* 2015 Jul;96(Pt 7):1636-50. doi: [10]1099/vir.0.000108. Epub 2015 Mar [3] PMID: 25735305; PMCID: PMC4635451.
- [24] Aguilar PV, Barrett AD, Saeed MF, et al. Iquitos virus: a novel reassortant Orthobunyavirus associated with human illness in Peru. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011 Sep;5(9):e1315. doi: [10]1371/journal.pntd.0001315. Epub 2011 Sep [20] PMID: 21949892; PMCID: PMC3176741.
- [25] Travassos da Rosa JF, de Souza WM, Pinheiro FP, Figueiredo ML, Cardoso JF, Acrani GO, Nunes MRT. Oropouche Virus: Clinical, Epidemiological, and Molecular Aspects of a Neglected Orthobunyavirus. *Am J Trop Med Hyg.* 2017 May;96(5):1019-1030. doi: [10]4269/ajtmh.16-0672. Epub 2017 Feb [6] PMID: 28167595; PMCID: PMC5417190.
- [26] Cardoso BF, Serra OP, Heinen LB, Zuchi N, Souza VC, Naveca FG, Santos MA, Silhessarenko RD. Detection of Oropouche virus segment S in patients and in *Culex quinquefasciatus* in the state of Mato Grosso, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2015 Sep;110(6):745-54. doi: [10]1590/0074-02760150123. PMID: 26517653; PMCID: PMC4667577.

- [27] Wirth WW, Felipe-Bauer ML. The neotropical biting midges related to *Culicoides paraensis* (Diptera: Ceratopogonidae). *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 1989;84(suppl 4):551–65. doi: [10]1590/S0074-02761989000800096.
- [28] Pinheiro FP, Travassos da Rosa AP, Travassos da Rosa JF, Bensabath G. An outbreak of Oropouche virus disease in the vicinity of santarem, para, barzil. *Tropenmed Parasitol*. 1976 Jun;27(2):213-23. PMID: [941251]
- [29] Chiang JO, Azevedo RS, Justino MCA, et al. Neurological disease caused by Oropouche virus in northern Brazil: should it be included in the scope of clinical neurological diseases? *J Neurovirol*. 2021 Aug;27(4):626-630. doi: [10]1007/s13365-021-00987-9. Epub 2021 Jun [11] PMID: 34115330; PMCID: PMC8458178.
- [30] Bastos M de S, Figueiredo LT, Naveca FG, et al. Identification of Oropouche Orthobunyavirus in the cerebrospinal fluid of three patients in the Amazonas, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2012 Apr;86(4):732-5. doi: [10]4269/ajtmh.2012.11-0485. PMID: 22492162; PMCID: PMC3403753.
- [31] Santos RI, Bueno-Júnior LS, Ruggiero RN, et al. Spread of Oropouche virus into the central nervous system in mouse. *Viruses*. 2014 Oct 10;6(10):3827-36. doi: [10]3390/v6103827. PMID: 25310583; PMCID: PMC4213564.
- [32] Almeida GM, Souza JP, Mendes ND, et al. Neural Infection by Oropouche Virus in Adult Human Brain Slices Induces an Inflammatory and Toxic Response. *Front Neurosci*. 2021 Nov 23;15:674576. doi: [10]3389/fnins.2021.674576. PMID: 34887719; PMCID: PMC8651276.
- [33] de Oliveira E, Azevedo RDSS, Coelho-Dos-Reis JG, et al. IFN- α as a time-sensitive biomarker during Oropouche virus infection in early and late seroconverters. *Sci Rep*. 2019 Nov 29;9(1):17924. doi: [10]1038/s41598-019-54223-w. PMID: 31784575; PMCID: PMC6884470.
- [34] Schwarz MM, Price DA, Ganaie SS, et al. Oropouche orthobunyavirus infection is mediated by the cellular host factor Lrp1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022 Aug 16;119(33):e2204706119. doi: [10]1073/pnas.2204706119. Epub 2022 Aug [8] PMID: 35939689; PMCID: PMC9388146.
- [35] Pinheiro FP, Travassos da Rosa AP, Travassos da Rosa JF et al. Oropouche virus. I. A review of clinical, epidemiological, and ecological findings. *Am J Trop Med Hyg*. 1981 Jan;30(1):149-60. PMID: [6782898]
- [36] Vernal S, Martini CCR, da Fonseca BAL. Oropouche Virus-Associated Aseptic Meningoencephalitis, Southeastern Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2019 Feb;25(2):380-382. doi: [10]3201/eid2502.181189. PMID: 30666950; PMCID: PMC6346467.
- [37] Files MA, Hansen CA, Herrera VC, et al. Baseline mapping of Oropouche virology, epidemiology, therapeutics, and vaccine research and development. *NPJ Vaccines*. 2022 Mar 17;7(1):38. doi: [10]1038/s41541-022-00456-2. PMID: 35301331; PMCID: PMC8931169.
- [38] Moreli ML, Aquino VH, Cruz AC, Figueiredo LT. Diagnosis of Oropouche virus infection by RT-nested-PCR. *J Med Virol*. 2002 Jan;66(1):139-42. doi: [10]1002/jmv.2122. PMID: [11748670]
- [39] Weidmann M, Rudaz V, Nunes MR, Vasconcelos PF, Hufert FT. Rapid detection of human pathogenic orthobunyaviruses. *J Clin Microbiol*. 2003 Jul;41(7):3299-305. doi: [10]1128/JCM.41.7.3299-3305.2003. PMID: 12843078; PMCID: PMC165340.
- [40] Fonseca LMDS, Carvalho RH, Bandeira AC, Sardi SI, Campos GS. Oropouche Virus Detection in Febrile Patients' Saliva and Urine Samples in Salvador, Bahia,

- Brazil. *Jpn J Infect Dis*. 2020 Mar 24;73(2):164-165. doi: [10]7883/yoken.J-JID.2019.296. Epub 2019 Nov [29] PMID: [31787741]
- [41] Livonesi MC, De Sousa RL, Badra SJ, Figueiredo LT. In vitro and in vivo studies of ribavirin action on Brazilian Orthobunyavirus. *Am J Trop Med Hyg*. 2006 Nov;75(5):1011-6. PMID: [17124004]
- [42] 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. Epub 2007 Feb [2] PMID: [17283446]
- [43] PAHO; WHO. Criaderos de Culicoides paraensis y opciones para combatirlos mediante el ordenamiento del medio. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/17928>
- [44] Stubbs SH, Cornejo Pontelli M, Mishra N et al. Vesicular Stomatitis Virus Chimeras Expressing the Oropouche Virus Glycoproteins Elicit Protective Immune Responses in Mice. *mBio*. 2021 Aug 31;12(4):e0046321. doi: [10]1128/mBio.00463-21. Epub 2021 Aug [3] PMID: 34340542; PMCID: PMC8406270.
- [45] Proenca-Modena, Jose Luiz et al. "Interferon-Regulatory Factor 5-Dependent Signaling Restricts Orthobunyavirus Dissemination to the Central Nervous System." *Journal of virology* vol. 90,1 189-205. 14 Oct. 2015, doi:10.1128/JVI.02276-15