

Virus del oropouche como modelo de arbovirus

Oropouche virus as a model arbovirus

Cristián Gabriel Marín-Ortega¹ <https://orcid.org/0000-0001-8379-1941>

¹Hospital "Dr. Domingo Guzmán Lander", Departamento de Medicina Interna, Barcelona, Estado Anzoátegui, Venezuela.

*Correo electrónico: cgmarinortega@gmail.com

RESUMEN

Introducción: el virus del Oropouche representa un importante patógeno emergente en América Latina. Su capacidad para causar enfermedades febriles agudas, con posibles complicaciones neurológicas, y su potencial de reemergencia asociado a cambios ecológicos, lo convierten en un problema de salud pública.

Objetivo: exponer un análisis integrador de aspectos históricos, epidemiológicos, moleculares y clínicos del virus del Oropouche.

Métodos: se realizó una revisión narrativa mediante búsqueda sistemática en PubMed, Web of Science, Google Académico y SciELO; se utilizaron términos y operadores booleanos. Se incluyeron artículos originales, revisiones y metaanálisis publicados en inglés y español (de 2015 a 2025) y se excluyeron literatura gris y estudios sin revisión por pares.

Resultados: tras evaluar 212 registros y 80 textos completos se excluyeron 174 por irrelevancia, sesgos o evidencia indirecta. Se incluyeron 38 estudios que cumplieron los criterios de calidad y relevancia multidisciplinaria para el análisis.

Conclusiones: los estudios moleculares revelan un genoma tripartito de ácido ribonucleico con mecanismos de evasión inmune, pero persisten brechas en modelos animales y en el seguimiento clínico. Muestra una notable expansión geográfica desde su origen amazónico hacia áreas urbanas. Su similitud clínica con otros arbovirus dificulta el diagnóstico, lo que subestima su impacto real. Su manejo requiere estrategias integradas que combinen vigilancia molecular, control vectorial innovador y fortalecimiento de capacidades diagnósticas, particularmente en zonas endémicas.

Palabras clave: virus Oropouche; arbovirus; fiebre de Oropouche; zoonosis; salud pública

ABSTRACT

Introduction: Oropouche virus (OROV), a member of the Orthobunyavirus genus, represents an important emerging pathogen in Latin America. Its ability to cause acute febrile illnesses, with potential neurological complications, coupled with its reemergence potential linked to ecological changes, makes it a growing public health concern.

Objective: To present an integrated analysis of historical, epidemiological, molecular, and clinical aspects of the Oropouche virus.

Methods: A narrative review was conducted through a systematic search in PubMed, Web of Science, Google Scholar, and SciELO, using terms and Boolean operators. Original articles, reviews, and meta-analyses published in English and Spanish (2015-2025) were included, and gray literature and non-peer-reviewed studies were excluded.

Results: After evaluating 212 records and 80 full texts, 174 were excluded due to irrelevance, bias, or indirect evidence. 38 studies that met the criteria for quality and multidisciplinary relevance were included in the analysis.

Conclusions: Molecular studies reveal a tripartite RNA genome with immune evasion mechanisms, yet gaps remain in animal models and clinical follow-up. The virus exhibits significant geographic expansion from its Amazonian origin to urban areas. Its clinical similarity to other arboviruses complicates diagnosis, leading to underestimation of its true impact. Effective management requires integrated strategies combining molecular surveillance, innovative vector control, and strengthening diagnostic capabilities, particularly in endemic regions.

Key words: Oropouche virus; arbovirus; Oropouche fever; zoonosis; public health

Recibido: 21/06/2025

Aprobado: 26/08/2025

INTRODUCCIÓN

El virus del Oropouche (OROV), miembro del género *Orthobunyavirus* (familia *Peribunyaviridae*), se identificó por primera vez en 1955 en Trinidad y Tobago y ha sido responsable de brotes recurrentes en América Latina, en particular en Brasil, Perú, Panamá y Bolivia. Su relevancia en salud pública radica en su capacidad para causar enfermedades febriles agudas, con potencial para evolucionar hacia complicaciones neurológicas y reemergencias asociadas a cambios ecológicos y climáticos.⁽¹⁾

Su transmisión principal es a través de vectores artrópodos, como el mosquito *Culicoides paraensis* y el *Culex quinquefasciatus*, con circulación en ciclos enzoóticos que involucran primates y perezosos como reservorios. Su distribución geográfica, en sus orígenes, se limitaba a la cuenca amazónica, pero en las últimas décadas se ha extendido y adaptado a nuevos nichos ecológicos.^(1,2,3)

El virus posee un genoma tripartito de ácido ribonucleico (ARN) de cadena negativa, encapsulado en una nucleocápside helicoidal y envuelto por una membrana lipídica derivada de la célula huésped. Se manifiesta como un síndrome febril agudo, a menudo confundido con dengue u otras arbovirosis. Las técnicas moleculares son fundamentales para su detección debido a que la similitud sintomática con otros patógenos dificulta su identificación clínica.^(1,2,3)

La revisión surge como respuesta a un problema tridimensional, evidenciado por la convergencia de hallazgos recientes: expansión geográfica acelerada con subestimación diagnóstica, brechas en la comprensión de la patogénesis y urbanización del ciclo zoonótico.

El objetivo es realizar un análisis crítico e interdisciplinario del OROV como modelo de arbovirus emergente, integrando dimensiones virológicas, epidemiológicas, clínicas e inmunológicas. Este enfoque busca no solo esclarecer los mecanismos patogénicos y de transmisión, sino también proponer estrategias de vigilancia y control ante su potencial reemergente en un contexto de cambio global.

MÉTODOS

Se realizó una revisión narrativa, entre septiembre de 2024 y marzo de 2025, mediante una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, Web of Science, Google Académico y SciELO, se utilizaron operadores booleanos (OR/AND) con los términos: ("Oropouche virus" OR "OROV") AND ("emerging arbovirus" OR "tropical diseases"), ("OROV epidemiology" OR "OROV transmission") AND ("genotypes" OR "molecular evolution") y ("Oropouche fever" OR "clinical manifestations") AND ("diagnosis" OR "public health") y se documentó la estrategia para garantizar reproducibilidad.

Los criterios de elegibilidad incluyeron artículos en inglés, español y portugués (de 2015 a 2025). Fueron priorizados los estudios originales, las revisiones sistemáticas, los metaanálisis y los informes epidemiológicos con datos moleculares, epidemiológicos o clínicos validados; se excluyeron literatura gris, estudios sin revisión por pares, metodologías no reproducibles y reportes anecdotáticos sin evidencia científica.

Además, se realizó una búsqueda manual en referencias bibliográficas de artículos seleccionados que implicó un cribado inicial por título/resumen seguido de evaluación de textos completos; se utilizaron herramientas de gestión documental. La extracción de datos se basó en variables predefinidas (históricas, epidemiológicas, moleculares y clínicas). La evaluación del riesgo de sesgo se abordó mediante el análisis crítico de la calidad metodológica de los estudios incluidos. La síntesis de resultados

integró hallazgos de forma narrativa y la certeza de la evidencia se analizó considerando consistencia y solidez de los datos.

DESARROLLO

Fueron identificados 244 registros en cuatro bases de datos: se eliminaron 32 duplicados y se evaluaron 212 mediante cribado de título/resumen; en esta fase 132 fueron excluidos por irrelevancia temática o tipo de documento no elegible. De los 80 textos completos analizados 42 se descartaron debido a deficiencias metodológicas, sesgos no declarados o evidencia indirecta, lo que culminó en la inclusión de 38 estudios que cumplieron integralmente los criterios de calidad, relevancia multidisciplinaria (histórica/epidemiológica/molecular/clínica) y validez para el análisis. Estos datos se muestran en la Figura 1.

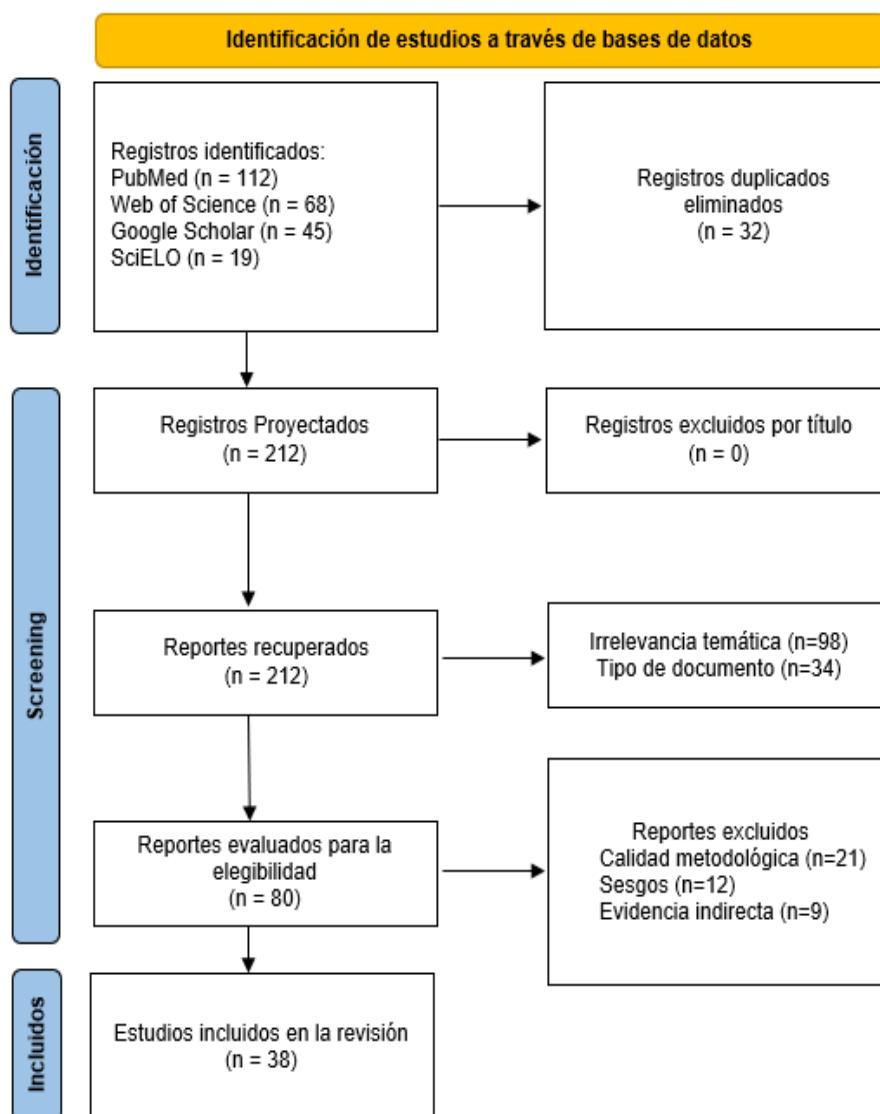


Fig. 1. Diagrama PRISMA

Fuente: elaboración propia adaptado de PRISMA Statement, 2020

Definición y orígenes

Esta revista está bajo una licencia Creative Commons Atribución/Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional — CC BY-NC 4.0

El OROV es un arbovirus del género *Orthobunyavirus*, perteneciente a la familia *Peribunyaviridae*, con un genoma de ARN monocatenario segmentado de sentido negativo y fue identificado por primera vez en 1955 durante el estudio de un caso humano en Trinidad y Tobago.

El aislamiento inicial se realizó a partir de la sangre de un trabajador forestal de 24 años residente en Vega de Oropouche, una localidad cercana a Sangre Grande, que presentaba fiebre, dorsalgia y tos. Este episodio marcó el descubrimiento del patógeno, designado como cepa TRVL 9760, tras su inoculación intracerebral en ratones lactantes en el Laboratorio Regional de Virus de Trinidad.

El caso índice ocurrió en un entorno selvático, característico de la transmisión primaria del virus. Cinco años después (1960) se aisló una segunda cepa (TRVL 35111) de *Coquillettidia venezuelensis*, un mosquito recolectado en Bush Bush Forest, Trinidad. Las pruebas de neutralización y fijación de complemento confirmaron su relación antigenica con la cepa prototípica y se consolidó su identificación como agente etiológico.

El nombre deriva de Vega de Oropouche, localidad del primer aislamiento, y de elementos geográficos adyacentes (pantano y río homónimos). El término "Oropouche" proviene de una palabra amerindia de significado no precisado, en línea con la convención de nombrar arbovirus según topónimos locales.^(1,2)

Epidemiología

Endémico en la cuenca amazónica, el OROV se ha informado en 11 países y territorios de las Américas durante 2024 y 2025, con 16 239 casos confirmados y cuatro defunciones según datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Brasil concentra el 85% de los casos (13 785), seguido por Perú (1 263), Bolivia (356), Cuba (626), Colombia (74) y Guyana (3).^(3,4)

Brasil destaca como el epicentro, con brotes en los 27 estados federales. En 2024 se confirmaron 8 639 casos solo en este país, un incremento de 58,8 veces respecto a la mediana anual previa (147 casos).^(5,6)

Perú registró 936 casos en ocho departamentos, principalmente Loreto (49,8%) y Madre de Dios (33,3%), vinculados a zonas selváticas. Bolivia notificó 356 casos en La Paz (75,3%), Beni (21,3%) y Pando (3,4%), mientras que Cuba informó 603 infecciones autóctonas, un hallazgo epidemiológicamente relevante por tratarse de una zona no amazónica.^(4,7) Desde 2023 se ha llevado a cabo una vigilancia epidemiológica activa en Venezuela. Hasta marzo de 2025 se han confirmado cinco casos positivos en el país.⁽⁸⁾

La movilidad humana ha permitido identificar casos importados de enfermedades en países no endémicos: 94 casos en los Estados Unidos y dos en Canadá (todos con viajes previos a zonas de transmisión), 30 en España, Italia y Alemania y 34 en el Caribe (uno en Islas Caimán y 33 en República Dominicana).^(4,5,6)

Las poblaciones en mayor riesgo son las que habitan en regiones tropicales con climas cálidos, alta humedad y vegetación densa, especialmente cerca de ríos o pantanos, en las que proliferan los vectores *Culicoides paraensis* y *Culex quinquefasciatus*. Esto incluye a comunidades indígenas y habitantes de zonas selváticas, así como a trabajadores agrícolas y madereros.

Los principales vectores son jejenes y mosquitos que actúan en dos ciclos de transmisión: el selvático, en el que participan especies como *Coquillettidia venezuelensis*, *Aedes serratus* y, ocasionalmente, *Culicoides paraensis*, y el urbano, en el que *Culicoides paraensis* es el principal transmisor entre humanos, mientras que *Culex quinquefasciatus* también ha sido señalado como posible vector.

Los principales reservorios animales incluyen perezosos como *Bradypus variegatus*, *Bradypus tridactylus*, *Choloepus didactylus* y *Choloepus hoffmanni*, así como primates no humanos (mono ardilla, aullador, capuchino y titíes). Entre los reservorios secundarios destacan aves silvestres (palomas, gorriones y garzas) y roedores (*Proechimys spp.*, *Oligoryzomys spp.* y *Trinomys spp.*).⁽⁴⁾

La OPS ha clasificado el riesgo regional como alto debido al incremento del número de casos, a su expansión a nuevas áreas, a los casos fatales informados recientemente y al riesgo posible de transmisión vertical. La Organización Mundial de la Salud (OMS), a través de su Grupo Asesor Técnico sobre Evolución Viral (TAG-VE), mantiene una evaluación de riesgo moderado para regiones en las que circula el vector de jejenes. Las proyecciones no son de alarma infundada, sino de altas preocupación y preparación. Ambas organizaciones proyectan riesgo continuo de brotes, potencial de spread internacional, enfoque en la investigación y en la preparación de los sistemas de salud.^(4,5,9,10)

Ciclo de vida

I. Ciclo selvático (enzoótico)

El virus se mantiene en la naturaleza a través de la interacción entre huéspedes vertebrados como reservorios primarios (Figura 2: A y B) y secundarios (Figura 2: C y D) y vectores artrópodos (Figura 2: E), principalmente en ecosistemas tropicales de América del Sur y Central (como la Amazonía). En este ciclo se mantiene un equilibrio entre mosquitos selváticos y animales silvestres, sin causar brotes humanos significativos.

II. Ciclo urbano (epidémico)

Este ciclo se activa cuando los humanos (Figura 2: F) entran en contacto con áreas en las que los vectores están presentes, lo que puede ocurrir debido a la urbanización y a los cambios en el uso del suelo. En este contexto, el humano se convierte en el huésped primario (Figura 2: G), con vectores del género *Culicoides* y *Culex* (Figura: H), y causan brotes epidémicos por su rápida propagación entre la población humana (datos que se reflejan en la Tabla 1).^(11,12)

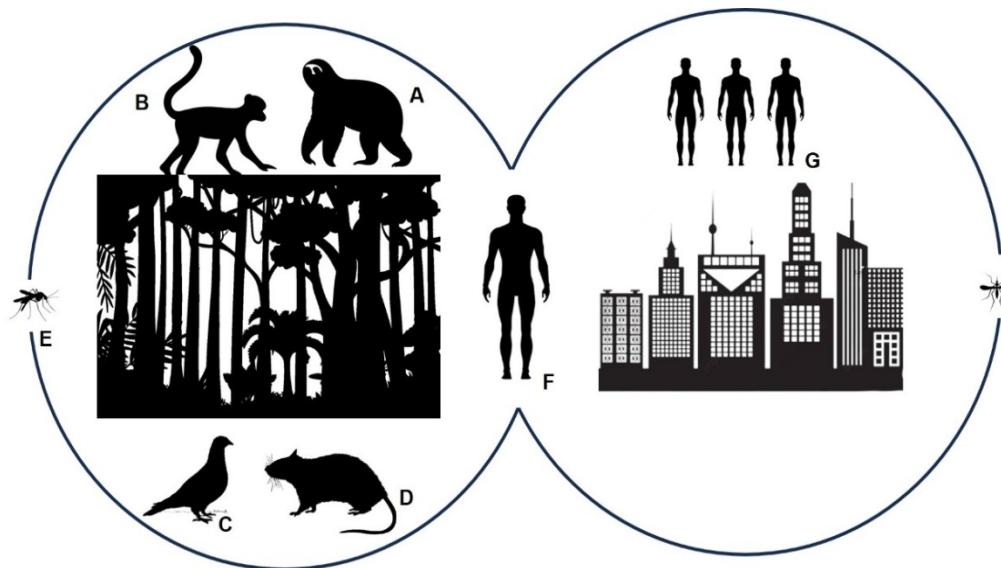


Fig. 2. Ciclo de vida
Fuente: elaboración propia

Tabla 1. Diferencias clave entre los ciclos selvático y urbano

Aspecto	Ciclo selvático	Ciclo urbano
Vectores	<i>Coquillettidia</i> , <i>Aedes</i> , <i>Culicoides</i>	<i>Culicoides paraensis</i> , <i>Culex</i>
Huéspedes	Monos, perezosos, aves	Humanos
Transmisión	Selva tropical	Áreas urbanas y periurbanas
Impacto en humanos	Esporádicos	Brotes epidémicos

Fuente: elaboración propia

Virología

Taxonomía del OROV

Esta revista está bajo una licencia Creative Commons Atribución/Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional — CC BY-NC 4.0

- Dominio: Riboviria
- Reino: Orthornavirae
- Filo: Negarnaviricota
- Subfilo: Polyphloviricotina
- Clase: Bunyaviricetes
- Orden: Elliovirales
- Familia: Peribunyaviridae
- Género: Orthobunyavirus
- Clasificación de Baltimore: Grupo V (virus ARN monocatenario negativo).

Estructura del virión

Las partículas virales son esféricas, con un diámetro que oscila entre 80 y 120 nm, y están envueltas por una bicapa lipídica derivada de la membrana celular del huésped que alberga las glucoproteínas de superficie Gn y Gc, esenciales para la entrada a células hospederas. En su interior, el virión contiene tres segmentos de ARN monocatenario de sentido negativo (denominados L, M y S), cada uno asociado a múltiples copias de la proteína de nucleocápside (NP) y a la ARN polimerasa dependiente de ARN (L), formando complejos ribonucleoproteicos (RNP). Estudios de microscopía electrónica han detectado partículas inmaduras en vesículas intracelulares y partículas maduras en el espacio extracelular, con variaciones en tamaño y densidad electrónica según su estado de maduración (aparece en la Figura 3).^(13,14,15,16)

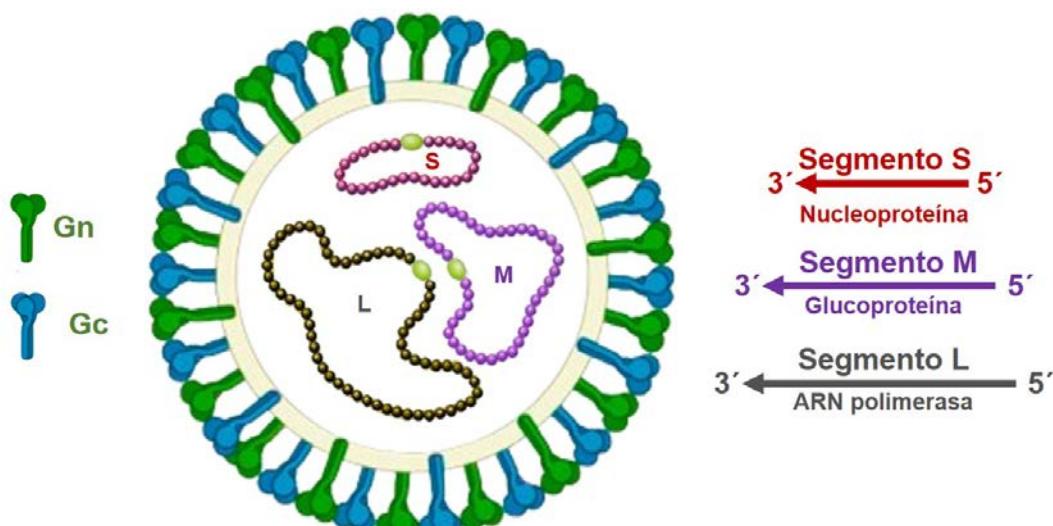


Fig. 3. Estructura viral
Fuente: elaboración propia

Glicoproteínas Gn y Gc

Codificadas por el segmento M, forman parte de una poliproteína precursora que sufre escisión postraduccional para generar Gn (~35 kDa) y Gc (~45 kDa). Ambas son proteínas transmembrana tipo I, con dominios N-terminales extracelulares y C-terminales intracelulares. Gn posee dos dominios transmembrana retenidos durante su maduración, necesarias para su translocación al complejo de Golgi, a diferencia de otros orthobunyavirus.

Presentan glicosilación N-ligada (en asparagina) y O-ligada (en serina/treonina), con oligosacáridos como D-manosa y N-acetilglucosamina, que influyen en su plegamiento y estabilidad. La glicosilación facilita la formación de heterodímeros Gn-Gc, que se organizan en trímeros en la envoltura viral para mediar la entrada celular.

Organización genómica

El genoma tripartito de OROV codifica proteínas estructurales y no estructurales:

Esta revista está bajo una licencia Creative Commons Atribución/Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional — CC BY-NC 4.0

1. Segmento L (6,9 kb): codifica la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), esencial para la replicación viral. Exhibe alta homología (>99%) entre cepas, lo que sugiere conservación funcional.
2. Segmento M (4,5 kb): además de Gn y Gc, codifica la proteína no estructural NSm, relacionada con la patogenicidad. Presenta mayor variabilidad genética que el segmento L, particularmente en regiones antigenicas.
3. Segmento S (1,5 kb): codifica la nucleocápside (NP) y la proteína NSs, un antagonista de la respuesta inmune innata. Es el segmento más heterogéneo, con diferencias que permiten clasificar al OROV en cuatro genotipos.

La NP forma oligómeros estables (tetrámeros y pentámeros) que encapsulan el ARN viral, con capacidad de unir ARN heterólogo de diferentes tamaños, lo que explica la diversidad de estados oligoméricos observados.^(15,16,17)

Glucoproteínas y ensamblaje

Las glucoproteínas Gn y Gc se sintetizan en el retículo endoplásmico (RE) y se modifican en el Golgi, en el que se adoptan su conformación funcional antes de integrarse en la membrana plasmática para el brote viral. A diferencia de otros orthobunyavirus, el OROV requiere la maquinaria ESCRT (Endosomal Sorting Complexes Required for Transport) para la secreción de partículas virales. Estudios con dominios negativos de VPS4 y CHMP6 (componentes de ESCRT) demostraron su papel crítico en la liberación viral, mediando la interacción entre las glucoproteínas y las membranas del Golgi durante la gemación.^(18,19)

Dinámica de la nucleocápside

La NP muestra una alta afinidad por el ARN y forma complejos ribonucleoproteicos helicoidales que protegen el genoma viral. Experimentos con NP recombinante (OROV-rNP) revelaron once clases oligoméricas, predominando tetrámeros (42%) y pentámeros (43%), con capacidad de unir ARN endógeno de *E. coli* de forma inespecífica. Esta plasticidad estructural sugiere un mecanismo de encapsidación adaptable a variaciones genómicas.

Proceso de gemación

El ensamblaje ocurre en compartimentos intracelulares ricos en colesterol (balsas lipídicas) en los que las glucoproteínas se concentran antes de incorporarse a nuevas partículas virales. Las RNP migran desde el citoplasma hacia la membrana plasmática e interactúan con Gn y Gc para iniciar la gemación. La participación de ESCRT facilita la remodelación de membranas y permite la liberación de viriones sin lisis celular. Estudios ultraestructurales han observado partículas virales en cuerpos multivesiculares y asociadas a pilas del Golgi, lo que indica que la morfogénesis finaliza en estos compartimentos.^(18,20)

Mecanismos de replicación viral

El proceso inicia con la unión de las glicoproteínas virales Gn y Gc a receptores celulares aún no identificados, seguida de internalización por endocitosis mediada por clatrina. Una vez en el citoplasma, el segmento L codifica la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), encargada de replicar el genoma viral y transcribir ARNm subgenómicos. Estudios en células HeLa demostraron que la replicación requiere síntesis de proteínas virales porque la inhibición con cicloheximida bloquea la producción de nuevas partículas.^(16,21)

Ensamblaje y transporte intracelular

Las nucleocápsidas se forman en el citoplasma mediante la interacción del ARN viral con la proteína N (codificada por el segmento S). El transporte de estos complejos hacia la membrana plasmática depende de la GTPasa Rab27a y su efecto miosina Va, que coordinan el movimiento a lo largo de filamentos de actina. Esta interacción se evidencia por la colocalización de Rab27a con las glicoproteínas virales durante las fases tardías de la infección. La inhibición de Rab27a o la despolimerización de actina reduce la liberación de partículas infecciosas.^(16,22)

Liberación viral y apoptosis

El ensamblaje final ocurre en microdominios de la membrana ricos en colesterol (lipid rafts), en las que las glicoproteínas Gn y Gc se incorporan a las nuevas partículas antes del brote viral. El OROV induce apoptosis en células infectadas mediante la activación de caspasas 9 y 3, con liberación de citocromo C mitocondrial. Este proceso, dependiente de la replicación viral pero no esencial para la producción de progenie, podría facilitar la diseminación del virus al promover la lisis celular.^(23,24)

El OROV exhibe tropismo por células hepáticas, esplénicas y neuronales. En modelos murinos se detectan partículas virales en el hígado y el bazo asociadas a hepatitis focal, esplenomegalia y aumento de nodulillos linfoides. En humanos se ha observado infección de hepatocitos y neuronas, aunque no de astrocitos, lo que indica selectividad celular. Este tropismo contribuye a manifestaciones clínicas como elevación de transaminasas hepáticas y complicaciones neurológicas (meningitis, encefalitis).⁽²³⁾

La infección induce desequilibrio redox en órganos diana. En ratones BALB/c se informa aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS), malondialdehído (MDA) y carbonilación proteica, junto con reducción de superóxido dismutasa (SOD) y catalasa (CAT). Este estrés oxidativo se correlaciona con necrosis hepatocelular, infiltración de células mononucleares y apoptosis en tejidos, mecanismos que exacerbarán el daño orgánico durante la fase aguda.⁽²⁴⁾

Interacción con el sistema inmune

El OROV muestra tropismo por células inmunes como linfocitos T, monocitos y células dendríticas, aunque su replicación en PBMC humanas es limitada debido a una robusta respuesta de interferón (IFN) tipo I/III. En células con defectos en la señalización de IFN, la replicación aumenta hasta 4,2 veces, lo que evidencia el papel restrictivo de esta vía. En microglía y neuronas derivadas de células madre pluripotentes, el OROV replica y desencadena producción de citocinas antivirales como IL-6 e IFN- β .^(25,26,27)

Persistencia y diseminación

Recientes hallazgos detectaron ARN viral en semen hasta 32 días postinfección, con virus viables recuperados en cultivo celular hasta el día 16. Esta persistencia en tejidos privilegiados inmunológicamente sugiere mecanismos de evasión aún no caracterizados, relacionados con la proteína no estructural NSm codificada por el segmento M.⁽²⁸⁾

Mecanismos de entrada y replicación intracelular

El OROV ingresa al organismo humano mediante la picadura de vectores artrópodos infectados como *Culicoides paraensis* y mosquitos del género *Culex*. Una vez en el torrente sanguíneo el virus se dirige a células diana aún no identificadas, aunque estudios sugieren tropismo por células endoteliales y del sistema reticuloendotelial.^(25,26)

La replicación viral ocurre en el citoplasma, en el que el virus secuestra componentes de la maquinaria de transporte intracelular. Investigaciones recientes demuestran que la GTPasa Rab27a media el tráfico de compartimentos inducidos hacia la periferia celular y facilita la liberación de partículas virales. Este proceso depende de la interacción entre las glicoproteínas virales y Rab27a, que recluta a su efecto miosina Va para el transporte vesicular a lo largo de filamentos de actina.⁽²²⁾

Ensamblaje y liberación viral

El ensamblaje de nuevas partículas virales ocurre en cisternas modificadas del aparato de Golgi. Estudios ultraestructurales revelan que estas cisternas se expanden y forman fábricas virales (Vfs) independientes de los stacks golgianos. Durante este proceso el virus recluta componentes del complejo ESCRT (Endosomal Sorting Complex Required for Transport), involucrado en la biogénesis de multivesículas endosomales, para mediar en la gemación de viriones hacia el lumen golgiano. La inhibición de ESCRT reduce la producción de partículas infecciosas y evidencia su papel crítico.

La liberación de viriones maduros se produce mediante exocitosis de vesículas cargadas de virus, proceso dependiente de la polimerización de actina y la actividad de miosina Va. Experimentos con

inhibidores de actina (p. ej., citocalasina D) muestran una reducción del 70-80% en la liberación de partículas infecciosas.⁽²⁹⁾

Evasión de la respuesta inmune

Modelos murinos deficientes en MAVS (mitochondrial antiviral-signaling protein) presentan cargas virales elevadas y mayor gravedad de la enfermedad, lo que indica que la señalización de interferón tipo I (IFN-I) vía MAVS es crucial para controlar la infección. La delección de IRF-3 e IRF-7, reguladores transcripcionales de IFN-I, también aumenta la replicación viral en células dendríticas y fibroblastos. Estos hallazgos sugieren que el virus podría modular estas vías, aunque los factores virales específicos responsables requieren mayor caracterización.^(26,30)

Diseminación sistémica y transmisión

Tras la replicación inicial el virus se disemina hematógenamente y causa viremias que alcanzan 10^5 - 10^6 copias/mL, lo que facilita la infección de nuevos vectores durante la ingesta sanguínea. La transmisión urbana se mantiene mediante un ciclo humano-vector-humano, en el que *Culicoides paraensis* actúa como vector principal. En áreas selváticas persiste en un ciclo enzoótico entre primates no humanos, perezosos (*Bradypus tridactylus*) y aves, con mosquitos del género *Aedes* y *Coquillettidia* como vectores. Se ha documentado la presencia de OROV en semen y posible transmisión vertical, aunque sin confirmación epidemiológica concluyente.⁽³⁰⁾

Respuesta inmune

Entre los mecanismos celulares y moleculares que median esta respuesta destacan el papel central de la señalización de interferones tipo I (IFN-I) y la cooperación entre diferentes poblaciones leucocitarias.

I. Respuesta inmune innata

La detección temprana depende de receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) como los receptores tipo Toll (TLR3 y TLR7) y los receptores RIG-I-like (RLRs) que identifican patrones moleculares asociados al virus en el endosoma y citoplasma, respectivamente. Esta activación desencadena cascadas de señalización mediadas por MAVS (proteína adaptadora mitocondrial) que conducen a la fosforilación de factores de transcripción como IRF-3 e IRF-7.

En células mieloides (monocitos y células dendríticas) la señalización MAVS induce la producción de IFN- α/β , que activa la expresión de genes estimulados por interferón (ISGs) con actividad antiviral directa. Experimentos en células primarias deficientes en MAVS, IRF-3 o IRF-7 demuestran replicación viral aumentada (hasta 100 veces), lo que confirma su papel restrictivo. En linfocitos T humanos (línea Jurkat) y células B (línea Jeko-1) el OROV establece infección persistente, pero de baja replicación, fenómeno asociado a la inducción sostenida de ISGs como MX1 y OAS2.^(25,26)

La infección de células neurales humanas revela un patrón inflamatorio distintivo, con aumento significativo de IL-6, IL-1 β y TNF- α a las 48 horas postinfección, junto con daño tisular evidenciado por liberación de lactato deshidrogenasa. Este microambiente proinflamatorio podría contribuir tanto al control viral como a la patología neurológica descrita en casos graves.⁽²⁷⁾

II. Mecanismos de evasión viral

Induce fuertes respuestas de IFN-I mientras que, en modelos murinos, muestran que la proteína no estructural NSs del virus inhibe la fosforilación de STAT1/STAT2, atenuando la señalización JAK-STAT. Esta interferencia con la respuesta antiviral explica la capacidad para establecer infecciones persistentes en ciertos tipos celulares, particularmente en células T y monocitos.^(25,30,31)

III. Respuesta inmune adaptativa

La interacción con células presentadoras de antígenos (APCs) activa respuestas linfocitarias específicas. En infecciones agudas humanas se detectan anticuerpos IgM específicos a partir del quinto día postinfección, seguidos de IgG de alta avidez hacia el día 14. Los linfocitos T CD8+ de pacientes convalecientes muestran reactividad contra epítopos de las proteínas virales N y Gc, con producción de IFN- γ e IL-2.

Experimentos de bloqueo con anticuerpos anti-IFNAR demuestran que la señalización de IFN-I es crítica para limitar la diseminación viral durante la fase aguda. En condiciones de inmunosupresión (tratamiento con glucocorticoides) se observa reactivación del OROV en monocitos, lo que sugiere que estas células podrían actuar como reservorios virales.⁽²⁵⁾

IV. Regulación inmunopatológica

En modelos de cultivos de tejido neural humano la infección por el OROV induce expresión simultánea de quimiocinas (MCP-1) y citocinas antiinflamatorias (IL-10) que sugieren mecanismos de retroalimentación negativa para limitar el daño tisular. La desregulación de este equilibrio podría explicar las manifestaciones neurológicas informadas.^(25,32)

Manifestaciones clínicas

El período de incubación oscila entre tres y 10 días, tras el que del 95 al 100% de los pacientes desarrolla fiebre súbita (de 38 a 40°C), acompañada de síntomas sistémicos:

- Cefalea intensa (del 70 al 80%)
- Mialgias y artralgias (del 70 al 90%)
- Fotofobia (del 30 al 50%)
- Exantema maculopapular en tronco y extremidades (del 20 al 30%)
- Manifestaciones oculares: dolor retroorbitario, inyección conjuntival
- Síntomas gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea (del 15 al 25%)

Un hallazgo distintivo es la recurrencia sintomática entre el 60 y el 70%, en los que los síntomas reaparecen de tres a siete días después de la remisión inicial, generalmente con menor intensidad. La fase aguda suele resolverse en dos a siete días, aunque la astenia postinfecciosa puede persistir hasta cuatro semanas.^(33,34,35)

Complicaciones

Aunque el 96% de los casos son autolimitados, se han documentado complicaciones graves en brotes recientes:

1. Compromiso neurológico (4%)
 - Meningitis aséptica con rigidez nucal y cefalea incapacitante
 - Encefalitis manifestada por confusión, nistagmo y ataxia
 - Casos de meningoencefalitis con pleocitosis en LCR
 - Síndrome de Guillain-Barré
2. Manifestaciones hemorrágicas (hasta 15% en series recientes)
 - Epistaxis
 - Gingivorragia
 - Hematuria
 - Sangrado vaginal anormal
 - Petequias y equimosis difusas
3. Fallo multiorgánico
 - Hepatopatía aguda (elevación de transaminasas >10x)
 - Injuria renal aguda (creatinina >4 mg/dL)
 - Coagulopatía con TP >30 segundos y plaquetopenia <50,000/mm³.^(1,24)

Un estudio de 2024 en Bahía, Brasil, informó dos muertes en mujeres jóvenes sanas, en las que el deterioro clínico progresó de síntomas iniciales a fallo hemodinámico y hemorragia masiva en 96 y hasta 120 horas.⁽³⁶⁾

Diagnósticos diferenciales

Comparte manifestaciones clínicas iniciales con otras enfermedades tropicales que requieren un abordaje diagnóstico preciso (estos datos aparecen en la Tabla 2).

Tabla 2. Diagnósticos diferenciales

Enfermedad	Características distintivas	Pruebas clave
Dengue	Trombocitopenia marcada, prueba del torniquete +	NS1, PCR, serología IgM
Chikungunya	Artritis persistente, edema periarticular	PCR en fase aguda
Zika	Conjuntivitis no purulenta, microcefalia congénita	PCR en fluidos corporales
Malaria	Ciclos febriles periódicos, esplenomegalia	Gota gruesa, pruebas rápidas
Leptospirosis	Ictericia, insuficiencia renal precoz	MAT, PCR en sangre
Fiebre amarilla	Ictericia, albuminuria marcada	Serología, histopatología hepática

Fuente: elaboración propia

Consideraciones especiales: en embarazadas, un informe de 2024, documentó cuatro casos de microcefalia y muerte fetal asociados a infección materna por OROV, lo que sugiere posible transmisión vertical. Esto obliga a incluirlo en el estudio de fiebres gestacionales en zonas endémicas.⁽³⁷⁾

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en métodos moleculares y serológicos adaptados a las fases de la enfermedad y a los recursos disponibles.

I. Métodos moleculares: se emplean durante la fase aguda (primeros dos a siete días postsíntomas), cuando la carga viral es detectable en fluidos biológicos.

1. RT-PCR y RT-qPCR:

- La transcripción reversa seguida de PCR convencional o cuantitativa (RT-qPCR) es el estándar para detectar el ARN viral. Los protocolos suelen dirigirse al segmento S del genoma conservado, lo que garantiza sensibilidad incluso frente a variantes.
- Un método de RT-qPCR portátil (SmartCycler™) demostró un límite de detección de 10^2 copias/mL, con eficacia del 93,3% en los primeros cinco días de síntomas, superando a la PCR anidada.
- Se han desarrollado ensayos multiplex para diferenciar el OROV de otros arbovirus (Mayaro, dengue, Zika). Estos incluyen controles internos, como el bacteriófago MS2, para evitar falsos negativos por inhibición de la PCR.^(38,39,40)

2. ddPCR (PCR digital de gotitas):

- Esta técnica cuantifica el ARN viral con alta precisión y detecta hasta una copia/ μ L en sangre, suero u orina.
- En comparación con métodos convencionales mostró un 100% de sensibilidad en sangre y suero y un 75% en orina, identificando casos no detectados por PCR estándar.⁽⁴¹⁾

II. Métodos serológicos: recomendados a partir del quinto día de síntomas, cuando aumentan los anticuerpos:

1. ELISA con proteína recombinante N:

- Utiliza la nucleocápside (proteína N) expresada en bacterias y evita el manejo de virus infecciosos. Presenta concordancia del 95 al 100% con métodos tradicionales (neutralización por reducción de placa, fijación de complemento).
- Detecta IgM (infección aguda) e IgG (infección pasada), con especificidad del 98 y el 99%.

2. Pruebas de neutralización (PRNT):

- Consideradas el “patrón oro”, pero requieren instalaciones de bioseguridad nivel 3 y cultivos celulares (Vero, C6/36), lo que limita su uso rutinario.⁽⁴²⁾

Muestras y momentos de toma

- Fase aguda: suero, sangre total o líquido cefalorraquídeo (en meningitis) para RT-PCR/ddPCR.
- Fase convaleciente: suero pareado (intervalo de 14 días) para detección de seroconversión mediante ELISA o PRNT.

Estudios recientes validan la detección en orina y saliva, muestras no invasivas que facilitan el diagnóstico en áreas remotas.⁽³⁹⁾

El aislamiento viral implica la obtención del virus a partir de muestras clínicas, como suero o líquido cefalorraquídeo (LCR), mediante técnicas de cultivo celular o inoculación en modelos animales.

Técnicas de aislamiento viral

- I. Cultivo celular: las muestras clínicas se inoculan en cultivos de células Vero o C6/36, que son líneas celulares utilizadas para el aislamiento de arbovirus. Estas células son sensibles a la infección por el OROV y permiten su replicación, lo que facilita su identificación y aislamiento.
- II. Inoculación intracerebral en ratones lactantes: esta técnica implica la inoculación directa de la muestra clínica en el cerebro de ratones lactantes. Aunque es efectiva para el aislamiento de algunos virus, no es el principal método debido a su complejidad y a requerimientos éticos.^(43,44)

Enfoque sintomático

1. Hidratación oral

- Indicada para compensar pérdidas por fiebre, vómitos o diarrea. Se recomiendan de dos a tres litros por día en adultos, ajustados a tolerancia.
- Usar soluciones de rehidratación oral con electrolitos en deshidratación moderada ($\geq 5\%$ pérdida de peso).
- Considerar hidratación intravenosa si hay vómitos incoercibles, alteración del estado consciente o deshidratación grave ($> 10\%$ pérdida de peso).

2. Control de fiebre y dolor

- Paracetamol: dosis de 500 a 1 000 mg cada seis u ocho horas en adultos (máximo cuatro g/día). En niños: 10-15 mg/kg/dosis.
- Evitar AINEs (ibuprofeno, naproxeno): contraindicados ante sospecha de coinfección con dengue por riesgo de sangrado.
- Contraindicaciones: aspirina en menores de 18 años (riesgo de síndrome de Reye).

3. Medidas generales

- Reposo físico durante la fase aguda (de cinco a siete días).
- Monitoreo diario de temperatura, frecuencia cardíaca y presión arterial.

Ausencia de tratamiento antiviral específico

No se han aprobado terapias antivirales contra el OROV. Estudios *in vitro* sugieren que la ribavirina y el favipiravir podrían tener actividad, pero faltan ensayos clínicos que respalden su uso. Actualmente las guías desaconsejan su administración fuera de protocolos de investigación.^(6,16)

Manejo de complicaciones

1. Complicaciones neurológicas

- Meningoencefalitis: presenta cefalea intensa, fotofobia, rigidez nucal o convulsiones. El manejo incluye:
 - Hospitalización inmediata.
 - Líquidos intravenosos isotónicos (solución salina 0,9%).
 - Anticonvulsivantes (ej. lorazepam 0,1 mg/kg IV) si crisis epilépticas.
 - Monitorización de presión intracranial en tomografía axial computadora cerebral con edema.

- Parálisis flácida aguda: realizar punción lumbar para diferenciar de síndrome de Guillain-Barré. Considerar inmunoglobulinas IV si se confirma desmielinización.
2. Hemorragias
- Suspender AINEs.
 - Transfusión de plaquetas si conteo $<20,000/\text{mm}^3$ o sangrado activo.
 - Crioprecipitados en hipofibrinogenemia ($<100 \text{ mg/dL}$).
3. Complicaciones en embarazo
- Casos congénitos asociados a microcefalia y anomalías cerebrales requieren:
- Ecografía fetal semanal para detectar restricción crecimiento intrauterino.
 - Derivación a infectología y neurología perinatal.
 - En partos con infección materna confirmada realizar PCR de cordón umbilical y placenta.^(33,36,45)
- Seguimiento clínico
- Revisión a los siete días post-alta para evaluar recurrencia de síntomas.
 - Estudios de neuroimagen (RMN cerebral) si persisten cefaleas o déficits motores.
 - Serología a los 30 días para confirmar resolución de la infección.⁽¹⁶⁾

Estrategias de vigilancia epidemiológica

Integra un enfoque multifactorial que combine el monitoreo de criaderos de *Culicoides* y mosquitos en zonas rurales y periurbanas, la vigilancia activa de casos febriles mediante diagnóstico molecular y serológico, la notificación obligatoria para el mapeo oportuno de brotes y la evaluación de rutas no vectoriales, como la posible transmisión vertical (aparecen en la Tabla 3).

Tabla 3. Estrategias de vigilancia epidemiológica

Estrategias	Descripción
Monitoreo de criaderos	Identificación de áreas con acumulación de agua temporal, maleza o residuos que favorecen la reproducción de vectores.
Vigilancia activa	Implementación de trampas entomológicas y análisis de muestras para detectar la presencia de jejenes y mosquitos infectados.
Notificación	Registro sistemático de síntomas compatibles (fiebre, dolor muscular, cefalea) y confirmación mediante pruebas moleculares o serológicas en laboratorios especializados.
Evaluación de transmisión vertical	Monitoreo de posible transmisión vertical y malformaciones congénitas, aunque no hay protocolos estandarizados.

Fuente: elaboración propia

Para el control se recomiendan intervenciones como la eliminación de criaderos mediante saneamiento ambiental, el uso de insecticidas de baja toxicidad, la manipulación genética y la promoción de repelentes y barreras físicas (se reflejan en la Tabla 4).

Tabla 4. Intervenciones epidemiológicas

Control de vectores	Intervenciones
Eliminación de criaderos	Drenaje de charcas y sitios de anegación temporal. Uso de poliestireno en tanques de agua para evitar eclosión larval. Manejo de residuos agrícolas y eliminación de maleza en zonas periurbanas.
Uso de insecticidas	Rociado residual intradomiciliario con compuestos de acción prolongada. Limitaciones: efecto temporal y riesgo de resistencia, requiriendo rotación de productos y combinación con métodos no químicos.
Manipulación genética	Investigaciones en desarrollo para alterar la capacidad reproductiva de vectores, aún no aplicadas en el OROV.
Repelentes y barreras físicas	Repelentes con DEET (del 20 al 30%), icaridina o IR3535 en piel y ropa. Mosquiteros con mallas finas ($\leq 1,5$ mm) en puertas, ventanas y camas. Ropa protectora que cubra brazos y piernas, especialmente en hogares con casos confirmados.

Fuente: elaboración propia

CONCLUSIONES

Esta revisión confirma que el OROV trasciende su estatus de patógeno regional paraemerger como un modelo paradigmático de arbovirus urbanizable, su comportamiento epidemiológico refleja una peligrosa convergencia entre alteraciones ecológicas y vulnerabilidades sanitarias. Pese a los avances en la caracterización molecular persisten brechas: la ausencia de modelos animales que reproduzcan fielmente la neuropatogénesis humana, la subestimación de casos por solapamiento clínico con dengue/Zika y la inexistencia de antivirales o vacunas específicas.

Estos hallazgos, contextualizados con evidencia reciente sobre su potencial de transmisión no vectorial y complicaciones congénitas, obligan a repensar estrategias fragmentadas. Urge priorizar una vigilancia genómica en tiempo real para identificar variantes con potencial epidémico, desarrollar de herramientas diagnósticas point-of-care accesibles en zonas endémicas e investigación traslacional que aborde desde la interacción virus-huésped-vector hasta ensayos clínicos tempranos con análogos de nucleósidos. Solo mediante un enfoque One Health podrá mitigarse el riesgo de que el OROV, hoy un patógeno desatendido, mañana catalice crisis sanitarias evitables.

En conclusión, se evidencia que su "reemergencia" es síntoma de fallos sistémicos: fragmentación en vigilancia, infrafinanciamiento en investigación básica y desigualdad en acceso diagnóstico. Futuros estudios deben trascender la descripción priorizando la creación de consorcios internacionales para caracterizar genotipos circulantes, validar biomarcadores pronósticos y evaluar intervenciones innovadoras.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Travassos J, de Souza W, 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* [Internet]. 2017 [citado 12/06/2025]; 96(5): [aprox. 3p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28167595/> <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0672>
2. Henry R, Murphy F. Etymología: Oropouche Virus. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2018 [citado 12/06/2025]; 24(5): [aprox. 2p.]. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov.translate.google/articles/PMC5938780/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es&_x_tr_pto=wa <https://doi.org/10.3201/eid2405.172405>
3. Organización Panamericana de la Salud. Actualización Epidemiológica: Fiebre por el virus Oropouche [Internet]. Washington, D.C.: OPS; 2025 [citado 12/06/2025]. Disponible en: <https://www.paho.org/sites/default/files/2025-02/2025-feb-11-actualizacion-epi-oropouche-esfinal.pdf>
4. Organización Panamericana de la Salud. OPS publica actualización sobre fiebre por Oropouche en las Américas [Internet]. Washington, D.C.: OPS; 2024 [citado 12/06/2025]. Disponible en: <https://www.paho.org/sites/default/files/2024-02/2024-mar-11-actualizacion-epi-oropouche-esfinal.pdf>

<https://www.paho.org/es/noticias/10-9-2024-ops-publica-actualizacion-sobre-fiebre-oropouche-americanas>

5. World Health Organization. Disease Outbreak News; Oropouche virus disease - Region of the Americas [Internet]. Geneva: WHO; 2024 [citado 12/06/2025]. Disponible en:

<https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2024-DON545>

6. Scachetti G, Forato J, Claro I, Hua X, Salgado BB, Vieira A, et al. Re-emergence of Oropouche virus between 2023 and 2024 in Brazil: an observational epidemiological study. medRxiv [Internet]. 2024 [citado 12/06/2025]; 25(2): [aprox. 3p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39132482/> [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00619-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00619-4)

7. Santos Pereira R, Colangelo J, Assis Souza PG, Ferreira de Carvalho LG, da Cruz Nizer WS, Lima William G. Epidemiological aspects of the Oropouche virus (Orthobunyavirus) in South America: A systematic review. Rev Colomb Cienc Quim Farm [Internet]. 2022 [citado 12/06/2025]; 51(1): [aprox. 4p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74182022000100166 <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v51n1.102689>

8. Correo del Orinoco. Venezuela informa a la población sobre detección oportuna del virus Oropouche. Correo del Orinoco [Internet]. Venezuela: Correo del Orinoco; 2025 [citado 12/06/2025]. Disponible en: <https://correodelorinoco.gob.ve/venezuela-informa-poblacion-sobre-deteccion-oportuna-del-virus-oropouche/>

9. Organización Panamericana de la Salud. Expertos de las Américas definen prioridades de investigación sobre el virus de Oropouche en reunión de la OPS [Internet]. Washington, D.C.: OPS; 2025 [citado 12/06/2025]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/6-2-2025-expertos-americanas-definen-prioridades-investigacion-sobre-virus-oropouche-reunion>

10. World Health Organization. Enfermedad por el virus del Oropouche [Internet]. Geneva: WHO; 2024 [citado 12/06/2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/oropouche-virus-disease>

11. Mendoza B, Freyle I, Rincón B. Virus de Oropouche, un arbovirus en búsqueda de protagonismo en las Américas. Rev. Univ. Ind. Santander. Salud [Internet] emergente en búsqueda de protagonismo en las Américas. Salud UIS [Internet]. 2024 [citado 12/06/2025]; 56:e24030. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-08072024000124030 <https://doi.org/10.18273/saluduis.56.e:24030>

12. Requena Zuñiga E, Palomino Salcedo M, García Mendoza M, Figueroa-Romero MD, Merino-Sarmiento NS, Escalante-Maldonado O, et al. First Detection of Oropouche Virus in Culicoides insignis in the Ucayali Region, Peru: Evidence of a Possible New Vector. medRxiv [Internet]. 2024 [citado 12/06/2025]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.12.06.24318268v1> <https://doi.org/10.1101/2024.12.06.24318268>

13. Barbosa N, Concha J, da Silva L, Crump CM, Graham SC. Oropouche Virus Glycoprotein Topology and Cellular Requirements for Glycoprotein Secretion. J Virol [Internet]. 2023 [citado 12/06/2025]; 97:e01331-22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36475765/> <https://doi.org/10.1128/jvi.01331-22>

14. Acrani G, Tilston N, Spiegel M, Weidmann M, Dilcher M, Andrade da Silva DE, et al. Establishment of a minigenome system for Oropouche virus reveals the S genome segment to be significantly longer than reported previously. J Gen Virol [Internet]. 2015 [citado 12/06/2025]; 96(Pt3): [aprox. 3p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25491420/> <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000005>

15. Murillo J, Cabral A, Uehara M, da Silva VM, Dos Santos JV, Muniz JRC 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 [Internet]. 2018 [citado 12/06/2025]; 50(6): [aprox. 4p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29626301/> <https://doi.org/10.1007/s00726-018-2560-4>

16. Zhang Y, Liu X, Wu Z, Feng S, Lu K, Zhu W, et al. Oropouche virus: A neglected global arboviral threat. Virus Res [Internet]. 2024 [citado 12/06/2025]; 341: [aprox. 2p.]. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10827532/> <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2024.199318>

17. Jurado E, Ikegami T. Efficient Expression of Oropouche Virus Nonstructural Proteins NSs and NSM. Methods Mol Biol [Internet]. 2025 [citado 12/06/2025]; 2893: [aprox. 3p.]. Disponible en:

- https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-0716-4338-9_20 https://doi.org/10.1007/978-1-0716-4338-9_20
18. Nunes M, Martins L, Rodrigues S, Oliveira Chiang J, da Silva Azevedo RS, Travassos da Rosa APA, et al. Oropouche virus isolation, southeast Brazil. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2005 [citado 12/06/2025]; 11(10): [aprox. 2p.]. Disponible en: <https://PMC3366749/> <https://doi.org/10.3201/eid1110.050464>
19. Barbosa N, da Silva L, Crump C, Graham S. Oropouche virus glycoprotein topology and cellular requirements for virus-like particle assembly. *bioRxiv* [Internet]. 2020 [citado 12/06/2025]. Disponible en: <https://biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.28.122689v1.full.pdf>
20. de Almeida A, da Costa I, García M, da Silva MAN, Lazzaro YG, de Filippis AMB, et al. Oropouche Virus: Isolation and Ultrastructural Characterization from a Human Case Sample from Rio de Janeiro, Brazil, Using an In Vitro System. *Viruses* [Internet]. 2025 [citado 12/06/2025]; 17(3): [aprox. 3p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40143301/> <https://doi.org/10.3390/v17030373>
21. Acrani G, Gomes R, Proença J, da Silva AF, Carminati PO, Silva ML, et al. Apoptosis induced by Oropouche virus infection in HeLa cells is dependent on virus protein expression. *Virus Res* [Internet]. 2010 [citado 12/06/2025]; 149(1): [aprox. 2p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20080135/> <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2009.12.013>
22. Concha J, Gutiérrez K, Barbosa N, Rodrigues RL, de Carvalho AN, Tavares LA, et al. Rab27a GTPase and its effector Myosin Va are host factors required for efficient Oropouche virus cell egress. *PLoS Pathog* [Internet]. 2024 [citado 12/06/2025]; 20(8):e1012504. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39213446/> <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1012504>
23. 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* [Internet]. 2023 [citado 12/06/2025]; 104(5). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37192107/> <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001857>
24. Ciudeleris K, Berg M, Perez L, Hadji A, Perez-Restrepo LS, Aristizabal LC, et al. Oropouche virus as an emerging cause of acute febrile illness in Colombia. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2022 [citado 12/06/2025]; 11(1): [aprox. 3p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36239235/> <https://doi.org/10.1080/22221751.2022.2136536>
25. Ribeiro M, Cornejo M, Fabiano G, Primon Muraro S, de Toledo-Teixeira DA, Forato J, et al. Oropouche Virus Infects, Persists and Induces IFN Response in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells as Identified by RNA PrimeFlow™ and qRT-PCR Assays. *Viruses* [Internet]. 2020 [citado 12/06/2025]; 12(7): [aprox. 2p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32708342/> <https://doi.org/10.3390/v12070785>
26. Proenca J, Sesti R, Pinto A, Richner JM, Lazear HM, Lucas T, et al. Oropouche Virus Infection and Pathogenesis Are Restricted by MAVS, IRF-3, IRF-7, and Type I Interferon Signaling Pathways in Nonmyeloid Cells. *J Virol* [Internet]. 2015 [citado 12/06/2025]; 89(9): [aprox. 2p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25717109/> <https://doi.org/10.1128/jvi.00077-15>
27. Connors K, Pedlow M, Frey Z, McGaughey JJ, Amarasinghe GK, Duprex WP, et al. Characterization of neural infection by Oropouche orthobunyavirus. *bioRxiv* [Internet]. 2024 [citado 12/06/2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39416126/> <https://doi.org/10.1101/2024.10.11.617875>
28. Castilletti C, Huits R, Mantovani R, Accordini S, Alladio F, Gobbi F, et al. Replication-Competent Oropouche Virus in Semen of Traveler Returning to Italy from Cuba, 2024. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2024 [citado 12/06/2025]; 30(12): [aprox. 3p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39374598/> <https://doi.org/10.3201/eid3012.241470>
29. Barbosa N, Mendonça L, Dias M, Pontelli MC, da Silva EZM, Criado MF, et al. ESCRT machinery components are required for Orthobunyavirus particle production in Golgi compartments. *PLoS Pathog* [Internet]. 2018 [citado 12/06/2025]; 14(5):e1007047. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29723305/> <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007047>
30. Okesanya O, Amisu B, Adigun O, Ahmed MM, Agboola AO, Kab T, et al. Addressing the emerging threat of Oropouche virus: implications and public health responses for healthcare systems. *Trop Dis*

- Travel Med Vaccines [Internet]. 2025 [citado 12/06/2025]; 11(1):[aprox. 2p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39748388/> <https://doi.org/10.1186/s40794-024-00236-x>
31. Geddes VEV, Brustolini OJB, Cavalcante LTF, Moreira FRR, de Castro FL, Guimarães APC, et al. Common Dysregulation of Innate Immunity Pathways in Human Primary Astrocytes Infected with Chikungunya, Mayaro, Oropouche, and Zika Viruses. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2021 [citado 12/06/2025]; 11:[aprox. 2p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33791243/> <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.641261>
32. 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* [Internet]. 2021 [citado 12/06/2025]; 12(4):e0046321. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34340542/> <https://doi.org/10.1128/mBio.00463-21>
33. Morrison A, White JL, Hughes HR, Guagliardo SAJ, Velez JO, Fitzpatrick KA, et al. Oropouche Virus Disease Among U.S. Travelers - United States, 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2024 [citado 12/06/2025]; 73(35):[aprox. 2p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39236058/> <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7335e1>
34. Riccò M, Corrado S, Bottazzoli M, Marchesi F, Gili R, Bianchi FP, et al. (Re-)Emergence of Oropouche Virus (OROV) Infections: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Viruses* [Internet]. 2024 [citado 12/06/2025]; 16(9): [aprox. 3p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39339974/> <https://doi.org/10.3390/v16091498>
35. Durango-Chavez HV, Toro-Huamanchumo CJ, Silva-Caso W, Martins-Luna J, Aguilar-Luis MA, Del Valle-Mendoza J, et al. Oropouche virus infection in patients with acute febrile syndrome: Is a predictive model based solely on signs and symptoms useful? *PLoS ONE* [Internet]. 2022 [citado 12/06/2025]; 17(7):e0270294. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35881626/> <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270294>
36. Chiang JO, Azevedo RS, Justino MCA, Matos HJ, Cabeça HLS, Silva SP, et al. Neurological disease caused by Oropouche virus in northern Brazil: should it be included in the scope of clinical neurological diseases? *J Neurovirol* [Internet]. 2021 [citado 12/06/2025]; 27(4):[aprox. 2p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34115330/> <https://doi.org/10.1007/s13365-021-00987-9>
37. Bandeira AC, Pereira FM, Leal A, Santos SPO, Barbosa AC, Souza MSPL, et al. Fatal Oropouche Virus Infections in Nonendemic Region, Brazil, 2024. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2024 [citado 12/06/2025]; 30(11): [aprox. 2p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39269651/> <https://doi.org/10.3201/eid3011.241132>
38. 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* [Internet]. 2022 [citado 12/06/2025]; 7(38):[aprox. 2p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35301331/> <https://doi.org/10.1038/s41541-022-00456-2>
39. Naveca FG, Nascimento VAD, Souza VC, Nunes BTD, Rodrigues DSG, Vasconcelos PFDC. Multiplexed reverse transcription real-time polymerase chain reaction for simultaneous detection of Mayaro, Oropouche, and Oropouche-like viruses. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 2017 [citado 12/06/2025]; 112(7): [aprox. 3p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28591313/> <https://doi.org/10.1590/0074-02760160062>
40. Nunes MRT, de Souza WM, Savji N, Figueiredo ML, Cardoso JF, da Silva SP, et al. Oropouche orthobunyavirus: Genetic characterization of full-length genomes and development of molecular methods to discriminate natural reassortments. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2019 [citado 12/06/2025]; 68:[aprox. 2p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30504003/> <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.11.020>
41. Pomari E, Matucci A, Accordini S, Mantovani RP, Gianesini N, Mori A, Castilletti C. ddPCR for the Detection and Absolute Quantification of Oropouche Virus. *Viruses* [Internet]. 2024 [citado 12/06/2025]; 16(9):[aprox. 2p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39339902/> <https://doi.org/10.3390/v16091426>
42. Saeed MF, Nunes M, Vasconcelos PF, Travassos Da Rosa AP, Watts DM, et al. Diagnosis of Oropouche virus infection using a recombinant nucleocapsid protein-based enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol*

- [Internet]. 2001 [citado 12/06/2025]; 39(7):[aprox. 2p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11427552/> <https://doi.org/10.1128/JCM.39.7.2445-2452.2001>
43. Wise EL, Pullan ST, Márquez S, Paz V, Mosquera JD, Zapata S, et al. Isolation of Oropouche Virus from Febrile Patient, Ecuador. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2018 [citado 12/06/2025]; 24(5):[aprox. 2p.]. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5938787/> <https://doi.org/10.3201/eid2405.171569>
44. de Lima RC, Dias HG, de Souza TMA, Familiar-Macedo D, Ribeiro ED, Corrêa VCE, et al. Oropouche Virus Exposure in Febrile Patients during Chikungunya Virus Introduction in the State of Amapá, Amazon Region, Brazil. *Pathogens* [Internet]. 2024 [citado 12/06/2025]; 13(6):[aprox. 3p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38921767/> <https://doi.org/10.3390/pathogens13060469>
45. González A, Lestayo, Mustelier R. Oropouche virus - another antecedent event for Guillain-Barré syndrome? *Rev Panam Salud Pública* [Internet]. 2025 [citado 12/06/2025]; 49:e23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39980596/> <https://doi.org/10.26633/RPSP.2025.23>

Conflicto de intereses

El autor declara que no existen conflictos de intereses

Contribución de autores

CGMO: Conceptualización, análisis formal, metodología, investigación, curación de datos, recursos, visualización, redacción del borrador inicial y versión final del manuscrito