



El virus del Oropouche

Eugenia Corrales-Aguilar¹ y Tatiana Murillo¹

AFILIACIONES: ¹ Virología-CIET, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica

RESUMEN La fiebre de Oropouche es una arbovirosis zoonótica emergente causada por el virus de Oropouche (OROV), un Orthobunyavirus que circula en América del Sur, Centroamérica y el Caribe. Durante los últimos 60 años, se han reportado más de 30 brotes epidémicos y más de medio millón de casos clínicos atribuidos a la infección por OROV en distintos países. Para el 2024, la fiebre por OROV es considerada la segunda enfermedad febril arboviral más frecuente en Brasil después del dengue. El OROV se transmite en ciclos de transmisión urbana y selvática, siendo el principal vector en el ciclo la púrruja antropofílica *Culicoides paraensis*. La fiebre por OROV suele no diagnosticarse debido a que sus manifestaciones son leves y autolimitadas o es mal diagnosticada por ser tan similar clínicamente al dengue, chikungunya, zika y fiebre amarilla, incluyendo también la malaria. Hasta el momento, no existe un tratamiento antiviral específico y tampoco una vacuna, por lo que la prevención de la enfermedad depende de estrategias de control del vector y medidas de protección personal. Se considera que la fiebre por OROV tiene el potencial de expandirse a la totalidad del continente americano y, bajo condiciones climáticas favorables, puede ampliar su distribución geográfica a otros continentes, como ya se ha observado con la exportación de casos por medio de turistas. En vista de la aparición de OROV, esta revisión analizará el conocimiento existente y planteará las preguntas aún no contestadas sobre la fiebre de OROV.

PALABRAS CLAVE virus Oropouche; arbovirus; *Culicoides*; fiebre

ABSTRACT Oropouche fever is an emerging zoonotic arbovirosis caused by the Oropouche virus (OROV), an Orthobunyavirus that circulates in South America, Central America, and the Caribbean. Over the past 60 years, more than 30 epidemic outbreaks and over half a million clinical cases attributed to OROV infection have been reported in various countries. By 2024, OROV fever is considered the second most common arboviral febrile illness in Brazil, after dengue. OROV is transmitted through urban and sylvatic transmission cycles, with the main vector in the cycle being the anthropophilic midge *Culicoides paraensis*. OROV fever often goes undiagnosed because its manifestations are mild and self-limiting, or it is misdiagnosed due to its clinical similarity to dengue, chikungunya, zika, and yellow fever,

Dirección para correspondencia,
dirigida a:

Eugenia Corrales Aguilar
eugenia.corrales@ucr.ac.cr

Recibido: 15 de noviembre 2024

Aceptado: 13 de enero 2025

Publicado: 15 de enero 2025

Revisión

as well as malaria. Currently, there is no specific antiviral treatment or vaccine, so disease prevention relies on vector control strategies and personal protection measures. OROV fever is considered to have the potential to spread across the entire American continent, and under favorable climatic conditions, it could expand its geographic distribution to other continents, as has already been observed with exported cases via tourists. Considering the emergence of OROV, this review will analyze existing knowledge and pose still unanswered questions about OROV fever.

KEYWORDS Oropouche virus; arbovirus; Culicoides; fever

INTRODUCCIÓN La fiebre de Oropouche es causada por el virus de Oropouche (OROV), un arbovirus zoonótico emergente del género Orthobunyavirus en la familia Peribunyaviridae (orden Bunyavirales), transmitido a los seres humanos predominantemente por la punzada *culicoides paraensis* (1,2). Es una enfermedad febril aguda, similar al dengue, con síntomas clínicos como fiebre, dolor de cabeza, dolores musculares y articulares y erupción cutánea, pero que además puede presentar algunos síntomas severos (3,4). El OROV fue aislado por primera vez en 1955 de la sangre de un ser humano en Oropouche, Trinidad, y desde entonces circula en la región amazónica causando casos esporádicos y brotes (5). Desde principios de la década de 1960, se ha implicado al OROV en algunas epidemias, pero solo recientemente ha acaparado mayor atención debido a factores como la expansión geográfica de los artrópodos vectores, aumento en el número de casos reportados en zonas donde se ha reportado la circulación del virus y por la aparición de complicaciones graves no descritas antes. La emergencia de esta enfermedad en Suramérica y su expansión geográfica subraya su importancia a nivel de salud pública internacional y, por lo tanto, se presenta una actualización del conocimiento existente sobre la fiebre por OROV.

EL VIRUS El OROV es miembro del género Orthobunyavirus, el grupo más diverso de la familia Peribunyaviridae, que comprende 129 especies con una amplia distribución geográfica que va desde los trópicos hasta el ártico y un amplio número de hospederos vertebrados y artrópodos (4), incluyen virus de gran importancia humana y veterinaria (6). Sus genomas están compuestos por tres segmentos denominados grande (L), mediano (M) y pequeño (S) que codifican la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), las glicoproteínas de superficie viral (Gn y Gc) y la proteína de la nucleocápside (N), respectivamente (6). El genoma del OROV también codifica otras dos proteínas, la NSm no estructural y la NSs. El género se caracteriza por incrementar su diversidad genética por medio de eventos de rearrreglo de segmentos asociándose a la emergencia de enfermedad (7). Los eventos de rearrreglo de segmentos suceden cuando más de una partícula viral infecta una misma célula, por lo que al momento del ensamblaje de los nuevos viriones estos pueden incorporar una mezcla de segmentos de las partículas virales parentales produciendo nuevos

Revisión

viriones con variantes en su información genética brindándole nuevas capacidades adaptativas al virus (6,7).

La cápside del OROV es esférica envuelta en lípidos, de 80 -120 nm de diámetro, con una nucleocápside helicoidal protegiendo su genoma de ARN. Este pertenece al serogrupo Simbu, que consta de 25 virus clasificados en siete complejos y dos subclados filogenéticos, llamados Manzanilla y Oropouche (subclado A); Simbu, Akabane, Sathuperi, Shamonda y Shuni (subclado B) (5,8). Una de las características importantes del serogrupo Simbu es su alta diversidad genética, a la cual se atribuye su amplia distribución debido a la variabilidad en los vectores, en los hospederos definitivos o en ambos, y a rearrreglos en el segmento M de su genoma (4,6,9). Análisis filogenéticos han identificado tres genotipos virales (I, II, III) en el año 2000, provenientes de Brasil, Trinidad, Perú y Panamá, respectivamente (10). Diez años después se reportó un cuarto genotipo (IV) en Brasil (11), todos con varios subgenotipos presentando diferencias en origen, distribución y evolución.

Como en todos los orthonbunyavirus, el rearrreglo de segmentos se considera uno de los principales mecanismos de evolución viral provocando un aumento de su virulencia y cambios en la adaptabilidad a vectores. Se sospecha que el brote de este 2024 en Suramérica donde expandió su distribución geográfica más allá de la región del Amazonas, podría deberse a un evento de rearrreglo de segmentos con un virus que contiene el segmento M del este del Amazonas y los segmentos L y S de virus detectados en Perú, Colombia y Ecuador (12), aunque esta hipótesis aún está en investigación. Aunque el cambio climático, la deforestación y la urbanización no planificada podrían haber facilitado su diseminación (13).

VECTORES ARTRÓPODOS El principal vector del OROV, *C. paraensis*, pertenece al género *Culicoides* (Orden: Diptera, Familia: Ceratopogonidae), que incluye más de 1400 especies distribuidas por todo el mundo, excepto en las regiones polares y Nueva Zelanda (14). El género *Culicoides* es de gran interés para la salud pública internacional, ya que incluye especies que son vectores de arbovirus de importancia tanto humana como veterinaria; la mayoría (96%) de estas especies son hematófagas, alimentándose de humanos, mamíferos y aves (15,16). Solo las hembras adultas de las purrujas se alimentan de sangre, lo cual es necesario para la maduración de sus huevos fecundados (14,17). Los culicoides se reproducen en hábitats que proporcionan el ambiente húmedo adecuado para que los huevos sobrevivan y eclosionen, como el lodo en la interfaz suelo-agua, excrementos, suelos altamente orgánicos y húmedos, como el estiércol mezclado con tierra (15). *C. paraensis* prefiere alimentarse en ambientes interiores durante el día y la noche, más a menudo al final de la tarde y durante lluvias (18,19). El OROV también se distribuye en áreas donde las especies de mosquitos hematófagos *Culex quinquefasciatus*, *Coquillettidia venezuelensis* y *Aedes (Ochlerotatus) serratus* pueden reproducirse y pueden estar naturalmente infectadas

por el virus (5,20). Sin embargo, su papel actual en la transmisión durante la epidemia 2024 está en investigación.

CICLOS DE TRANSMISIÓN El OROV se conserva en la naturaleza mediante un ciclo urbano y un ciclo selvático (Figura 1). En el ciclo selvático, los mamíferos y las aves silvestres y domésticas son los hospedadores naturales del virus. Se han encontrado anticuerpos contra el OROV en perezosos de tres dedos (*Bradypus tridactylus*), primates no humanos como monos capuchinos (*Sarajus* spp. *Cebus* spp.), aulladores (*Alouatta* spp.), tities de penacho negro (*Callithrix penicillata*), roedores (*Proechimys* spp.) y aves de diversas familias (Fringillidae, Thaurapidae, Columbidae) (1,5). Sin embargo, la literatura existente sobre la detección del OROV en los hospedadores reservorios es bastante limitada. Algunas especies de mosquitos *Cq. venezuelensis*, *Ae. serratus*, *Cx. quinquefasciatus* y purrujas del género *Culicoides* probablemente actúan como vectores en el ciclo selvático (20,21). Los humanos probablemente son el vínculo entre los dos ciclos de transmisión distintos. El papel de *C. paraensis* como vector urbano principal ha sido respaldado por datos experimentales y epidemiológicos (22). Pero, hay sospechas que otras especies de culícidos, como *Cx. quinquefasciatus*, puedan contribuir a la transmisión del OROV, aunque los estudios experimentales revelan aún una baja eficiencia en la transmisión natural (23). Algunos estudios han excluido a animales domésticos como gatos, perros o gallinas en el ciclo urbano, sugiriendo que los humanos son el único hospedador vertebrado, pero aún con evidencia limitada de transmisión directa de OROV de humano a humano (5,8). Publicaciones recientes informan sobre el riesgo de transmisión sexual, ya que se ha detectado replicación viral en el semen hasta 16 días después del inicio de síntomas y vertical con un reporte confirmado (12,12,24–26).

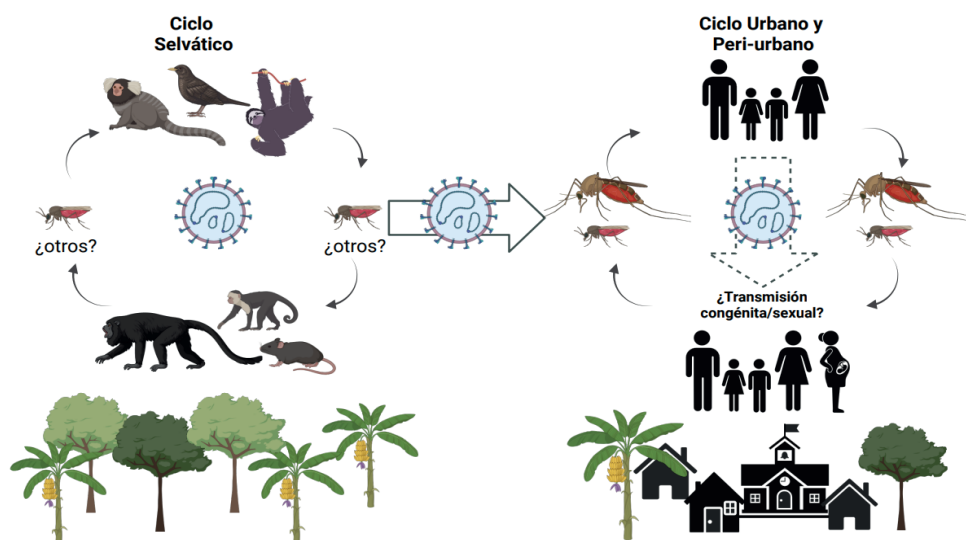


Figura 1: Ciclo de transmisión del virus Oropouche. Dos ciclos interconectados: En el ciclo selvático, mamíferos y aves silvestres y domésticas son los hospedadores naturales del virus. Algunas especies de mosquitos de distintos géneros y purrujas del género *culicoides* actúan como vectores. En el ciclo peri-urbano o urbano: *C. paraensis* es reconocido actualmente como vector urbano principal. Existe poca evidencia aún sobre el riesgo de transmisión sexual y vertical, aunque se sospecha que ambas se pueden dar. Creada en <https://BioRender.com>

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD Se estima que más de medio millón de personas han sido infectadas por OROV en más de 60 años, pero es probable que el número real de casos sea mayor, ya que muchos de ellos pueden no ser diagnosticados, por su su tradicional distribución geográfica en el Amazonas, o diagnosticados erróneamente debido a las manifestaciones clínicas similares a otras enfermedades febriles que co-circulan en las regiones endémicas (8,27,28). El clima tropical es ideal para la propagación del virus y de los vectores artrópodos, además los cambios antropogénicos en la tierra (deforestación, cambios en el uso del suelo/plantaciones, construcción de carreteras y presas) tienen un gran impacto en los hábitats de los hospedadores reservorios, lo que los obliga a acercarse a las regiones urbanas y periurbanas exponiendo a animales domésticos y humanos al virus. Los movimientos humanos a regiones agrícolas también representan un riesgo para la exposición al virus por la mayor cercanía a sus posibles reservorios (8,11,12,29). Durante el 2024, el OROV fue el segundo arbovirus más detectado en Brasil, después del dengue (13).

Su expansión a regiones del sureste del país incrementa el riesgo de epidemias más grandes porque estas zonas son las más densamente pobladas del país (Río de Janeiro, São Paulo y Belo Horizonte) aunado a esto, el turismo masivo a estas ciudades podría favorecer la diseminación del virus a otros países. En 2016, se reportó el primer caso de fiebre por OROV fuera de la región amazónica (30) ya que fue detectado en dos pacientes febriles en São Paulo. La amplia distribución del vector principal *C. paraensis* desde América del Sur y Central hasta el norte de los Estados Unidos de América, junto con las alteraciones ambientales antropogénicas y el desplazamiento de humanos y animales entre regiones, acentúa el potencial de OROV para emerger en otros territorios.

En 1992, un par de años después de que se detectara la fiebre por OROV en Panamá, la enfermedad se detectó en Perú y desde entonces se han reportado brotes en varias regiones de este país (18,29). Se sospecha que OROV ingresó a Perú propagándose a lo largo de las orillas del río Amazonas, asistido por la intensa movilización de humanos y animales (31). Por ejemplo, estudios epidemiológicos han demostrado una alta seroprevalencia y transmisión continua en la población de Iquitos (32), que es la ciudad más grande de la Amazonía peruana, sirviendo como un centro turístico, comercial y militar de la región, con una intensa interacción entre la población humana y animal (18,29). En un brote ocurrido en el sureste de Perú durante el 2016 se detectaron diferentes tasas de seroprevalencia en las poblaciones humanas según su región habitacional: urbana 35%, rural 18% y forestal 24-46%, indicando diferencias en la circulación del virus (31,32). Además, la prevalencia de anticuerpos aumentó con la edad, indicando una infección previa entre los residentes y una transmisión continua en la población (29).

Estudios basados en vigilancia epidemiológica en humanos y mamíferos salvajes han demostrado la circulación de OROV en Argentina, Bolivia, Colombia, Ecuador y Venezuela (29,33–35). Para agosto de 2024 según la OMS, se habían reportado 8078 casos de Oropouche en la región de las

Revisión

Américas (Estado Plurinacional de Bolivia (n=356), Brazil (n=7284, incluyendo dos fallecimientos, Perú (n=290), Colombia (n=74) y Cuba (n=74)) (13).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS La fiebre por OROV se manifiesta como una enfermedad febril aguda autolimitada, similar al dengue con período de incubación de la enfermedad es de 3-8 días con una duración de 2-7 días. Se puede presentar un gran variedad de síntomas como fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, mialgia, artralgia, malestar general, mareos, náuseas, vómitos, fotofobia, dolor retro orbital y erupción cutánea, que aparece más comúnmente en el tronco y los brazos, signos hemorrágicos como sangrado espontáneo, petequias, epistaxis, sangrado gingival y signos del sistema nervioso central (SNC) como meningitis aséptica o meningoencefalitis (3,11,12,21–23,29,34,36). En algunos pacientes, se ha observado debilidad física y pérdida de fuerza (astenia) durante un período de 2 a 4 semanas (8,22,23). Las manifestaciones neurológicas clínicamente definidas como meningitis se registran principalmente durante grandes brotes e incluyen dolor de cabeza intenso, mareos, letargo, diplopía, nistagmo y, en algunos casos, ataxia, rigidez nuchal y aumento de células en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (21). En aproximadamente el 60–70% de los casos reportados, los síntomas leves (fiebre, dolor de cabeza, escalofríos) pueden recurrir una o varias veces entre 2 y 3 semanas después de su manifestación inicial (8,18,36). Los individuos infectados con sintomatología presentan una alta viremia detectable hasta el quinto día después de inicio de síntomas y pueden transmitir OROV si son picados por los artrópodos vectores.

Además, se han presentado complicaciones en Brasil, incluyendo casos de muerte de adultos en Brasil y muerte fetal, abortos y microcefalia en recién nacidos (13,24). Cabe señalar que hay una falta de datos sobre el posible efecto del OROV en el desarrollo fetal (25), aunque similarmente se han reportado abortos y efectos teratogénicos en animales por otros virus del género Simbu (18).

PATOGÉNESIS El OROV presenta viremia durante la infección que puede alcanzar progresivamente las vías neurales, resultando en una infección sistémica y una respuesta inflamatoria primaria del SNC incluso en casos severos se detecta el virus en LCR (8,23). Estudios en hámsters (*Mesocricetus auratus*) inoculados experimentalmente con OROV han detectado una infección sistémica con deterioro neurológico motor y parálisis, junto con la acumulación del virus en el cerebro y el hígado, sugiriendo transmisión hematogena al cerebro y al hígado (37). Aparentemente, la barrera hematoencefálica (BHE) es penetrada por un mecanismo tipo “caballo de Troya” (37,38). Sin embargo, una ruta neural de invasión cerebral podría estar involucrada debido a la acumulación viral observada dentro de las neuronas (37). Además, algunos animales tuvieron manifestaciones severas de encefalitis relacionadas con la propagación extendida

Revisión

y neurotropismo de OROV a través del parénquima cerebral. La presencia del virus en hígado aún no se ha reportado en seres humanos, aunque sí han detectado alteraciones en los niveles de las enzimas hepáticas (12,22). La inflamación y la respuesta inmune parecen tener un equilibrio entre protección y severidad. Aunque estos primeros hallazgos guían sobre la patogénesis de OROV, los conocimientos son limitados y la epidemia del 2024 ha representado un aumento exponencial en el conocimiento de esta enfermedad que aún requiere de mayor investigación.

DIAGNÓSTICO El diagnóstico clínico de la fiebre por OROV es difícil debido a que la enfermedad se manifiesta con síntomas similares a otras infecciones que circulan en las áreas endémicas, como dengue, chikungunya, Zika, fiebre amarilla y malaria. Las pruebas de laboratorio de rutina en sangre no son particularmente útiles, ya que la leucopenia ocasionalmente reportada y los niveles levemente elevados de transaminasas hepáticas (12,22) no son específicos de la infección por OROV. Del mismo modo, en los casos en los que se presentan síntomas neurológicos, los hallazgos en las muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) son compatibles con la mayoría de las infecciones virales (39). Por lo tanto, el diagnóstico clínico diferencial debe basarse en pruebas de laboratorio específicas que confirmen la infección por fiebre de OROV (Figura 2).

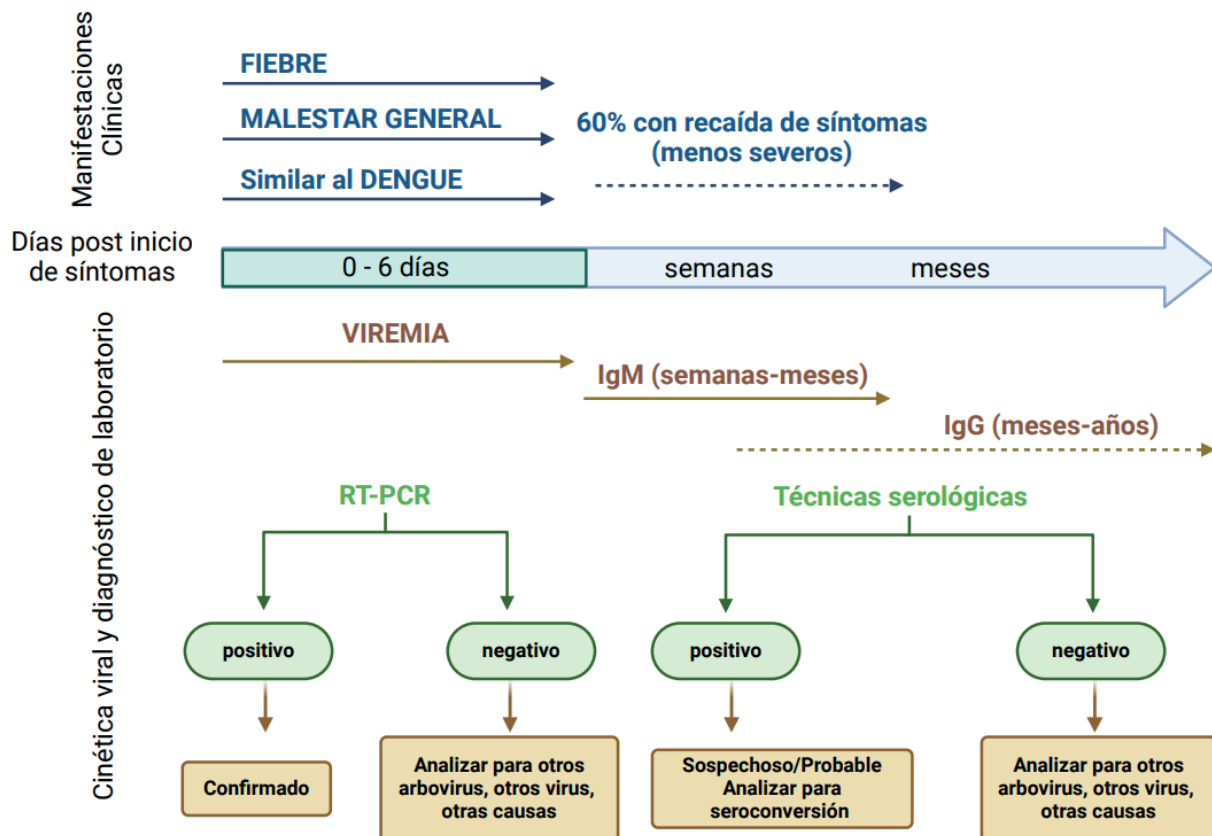


Figura 2: Cronología de la infección por Oropouche en relación con las manifestaciones clínicas, la cinética viral y de anticuerpos, y el protocolo sugerido para el diagnóstico de laboratorio. Creada en <https://BioRender.com>

Revisión

Los procedimientos serológicos que utilizan diferentes antígenos (generalmente se usa la proteína recombinante de la nucleocápside (rN)) se han manejado de forma rutinaria para la detección de anticuerpos específicos IgG e IgM. Estos también pueden ser detectados en muestras de LCR(40). La infección por OROV puede confirmarse mediante bioensayos en ratones tras el aislamiento del virus en Células Vero a partir de muestras de sangre de pacientes febriles y la posterior inoculación intracerebral en ratones lactantes; sin embargo, no está indicado para el diagnóstico rutinario de la infección por OROV (40,41).

Las técnicas moleculares, como RT-PCR, se han aplicado con éxito para un diagnóstico rápido y específico de la infección por OROV tanto en muestras de suero como de LCR (40,41). Recientemente, se ha sugerido la tecnología de secuenciación de próxima generación (NGS) como una herramienta de diagnóstico útil. Existe una RT-qPCR multiplex de un solo paso precisa y altamente sensible para su detección en sobrenadantes celulares y tejidos de ratones (12,42) y varios kits comerciales para muestras humanas.

OPCIONES DE TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Actualmente, el tratamiento disponible para la infección por OROV es sintomático. En general, el pronóstico para la fiebre por OROV es bueno y no se habían reportado muertes desde el primer brote en 1960 hasta 2023. Sin embargo, actualmente hasta agosto del 2024 se han reportado 2 muertes (13). En cuanto a las opciones de prevención, hasta el momento no existe una vacuna para la profilaxis de la fiebre por OROV en humanos. Por lo tanto, las estrategias de prevención se basan en medidas de control o erradicación de los vectores artrópodos y en medidas de protección personal. Las medidas de control de vectores dependen de la reducción de las poblaciones de purrujas mediante la erradicación de los sitios de reproducción por ejemplo aplicando buenas prácticas agrícolas (43). Las medidas de protección personal son la prevención de picaduras mediante barreras mecánicas (mosquiteros), dispositivos repelentes de insectos (44), ropa tratada con repelente y lociones anti-mosquitos. Algunos insecticidas químicos como la deltametrina y N,N-Dietil-meta-toluamida (DEET) han demostrado tener efectos insecticidas muy eficaces contra especies de culicoides (14). Sin embargo, las consecuencias ecológicas del uso de insecticidas a gran escala son motivo de preocupación (45,46). La erradicación completa y permanente de los vectores artrópodos es prácticamente imposible, considerando la abundancia de las poblaciones de culicoides. La educación de las poblaciones humanas en regiones endémicas (por ejemplo, agricultores, ganaderos, trabajadores forestales, amas de casa, estudiantes, turistas) sobre las temporadas de mayor riesgo de exposición, las posibles implicaciones para la salud humana debido a las picaduras de purrujas y las opciones de protección personal pueden contribuir significativamente a la prevención de la fiebre por OROV.

CONCLUSIONES E INTERROGANTES La fiebre por OROV, al igual que la mayoría de las enfermedades arbovirales, fueron una enfermedad desatendida durante más de sesenta años.

Por lo tanto, los datos sobre la distribución, prevalencia e incidencia en poblaciones humanas, animales y de vectores son inadecuados y posiblemente subestimados. Además aún quedan interrogantes: si los rearreglos de segmentos observados durante estos últimos años inciden en la virulencia del virus, cuánto es el porcentaje de asintomáticos, si se ha establecido o si se irá a establecer un ciclo urbano por medio de algún artrópodo no punzador, cuáles son los mecanismos de patogénesis sobre todo en enfermedades severas, cuál y cómo es el daño al feto durante la infección de madre (infección congénita), si esta infección congénita, o post natal o aguda causarán secuelas a largo plazo como se ha visto con otros arbovirus como zika (47).

El consenso generalizado en la literatura indica que la emergencia y la epidemia de OROV en Latinoamérica es un proceso multifactorial asociado al impacto antropogénico: deforestación, crecimiento de la población humana, agricultura intensiva, plantaciones de monocultivos, construcción de carreteras y represas en los trópicos, cambio climático, mayor movilización de humanos y animales, y la globalización del comercio de alimentos. Considerando que los cambios ambientales, climáticos y demográficos son un fenómeno global, no es sorprendente que el OROV se esté extendiendo por y fuera de América Latina. La fiebre de Oropouche representa una problemática sanitaria que se debe abordar desde una perspectiva de Una Salud o One Health, ya que la presencia de su reservorio en animales y su transmisión vectorial, implica que se deben considerar muchas aristas, incluidas el respeto y protección de las zonas silvestres hábitats con el fin de evitar y/o disminuir la movilización de los reservorios y los vectores zonas urbanas.

Además, la vigilancia epidemiológica de laboratorio de OROV en poblaciones rurales y periurbanas es primordial para detectar la emergencia de esta enfermedad y darles un cuidado adecuado a los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Adams MJ, Lefkowitz EJ, King AMQ, Harrach B, Harrison RL, Knowles NJ, et al. Changes to taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2017). *Arch Virol.* 2017 Aug;162(8):2505–38.
3. Mourão MPG, Bastos MS, Gimaqu JBL, Mota BR, Souza GS, Grimmer GHN, et al. Oropouche fever outbreak, Manaus, Brazil, 2007-2008. *Emerg Infect Dis.* 2009 Dec;15(12):2063–4.
4. Cardoso BF, Serra OP, Heinen LB da S, Zuchi N, Souza VC de, Naveca FG, et al. 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.
5. Sakkas H, Bozidis P, Franks A, Papadopoulou C. Oropouche Fever: A Review. *Viruses.* 2018 Apr;10(4):175.
6. Tilston-Lunel NL, Hughes J, Acrani GO, da Silva DEA, Azevedo RSS, Rodrigues SG, et al. 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.
7. ICTV. Genus: Orthobunyavirus | ICTV [Internet]. [cited 2024 Nov 14]. Available from: <https://ictv.global/report/chapter/peribunyaviridae/peribunyaviridae/orthobunyavirus>
8. Travassos da Rosa JF, de Souza WM, Pinheiro F de P, Figueiredo ML, Cardoso JF, Acrani GO, et al. Oropouche Virus: Clinical, Epidemiological, and Molecular Aspects of a Neglected Orthobunyavirus. *Am J Trop Med Hyg.* 2017 May;96(5):1019–30.
9. Ladner JT, Savji N, Lofts L, Travassos da Rosa A, Wiley MR, Gestole MC, et al. Genomic and phylogenetic characterization of viruses included in the Manzanilla and Oropouche species complexes of the genus Orthobunyavirus, family Bunyaviridae. *J Gen Virol.* 2014 May;95(Pt 5):1055–66.
10. Saeed MF, Wang H, Nunes M, Vasconcelos PF, Weaver SC, Shope RE, et al. Nucleotide sequences and phylogeny of the nucleocapsid gene of Oropouche virus. *J Gen Virol.* 2000 Mar;81(Pt 3):743–8.
11. Vasconcelos HB, Nunes MRT, Casseb LMN, Carvalho VL, Pinto da Silva EV, Silva M, et al. Molecular epidemiology of Oropouche virus, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2011 May;17(5):800–6.
12. Naveca FG, Almeida TAP de, Souza V, Nascimento V, Silva D, Nascimento F, et al. Human outbreaks of a novel reassortant Oropouche virus in the Brazilian Amazon region. *Nat Med.* 2024 Sep 18;1–13.
13. World Health Organization. Oropouche virus disease - Region of the Americas [Internet]. [cited 2024 Nov 14]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2024-DON530>
14. Mellor PS, Boorman J, Baylis M. Culicoides biting midges: their role as arbovirus vectors. *Annu Rev Entomol.* 2000;45:307–40.
15. Purse BV, Carpenter S, Venter GJ, Bellis G, Mullens BA. Bionomics of temperate and tropical Culicoides midges: knowledge gaps and consequences for transmission of Culicoides-borne viruses. *Annu Rev Entomol.* 2015 Jan 7;60:373–92.
16. Lassen SB, Nielsen SA, Kristensen M. Identity and diversity of blood meal hosts of biting midges (Diptera: Ceratopogonidae: Culicoides Latreille) in Denmark. *Parasit Vectors.* 2012 Jul 23;5:143.
17. Temmam S, Monteil-Bouchard S, Robert C, Baudoin JP, Sambou M, Aubadie-Ladrix M, et al. Characterization of Viral Communities of Biting Midges and Identification of Novel Thogotovirus Species and Rhabdovirus Genus. *Viruses.* 2016 Mar 11;8(3):77.
18. Mercer DR, Spinelli GR, Watts DM, Tesh RB. Biting rates and developmental substrates for biting midges (Diptera: Ceratopogonidae) in Iquitos, Peru. *J Med Entomol.* 2003 Nov;40(6):807–12.
19. Roberts, Dr, Hoch, Al, Dixon, Ke, Llewellyn, Ch. Oropouche virus. III. Entomological observations from three epidemics in Pará, Brazil, 1975. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 1981 Jan [cited 2024 Nov 14];30(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7212163/>
20. Pinheiro FP, Travassos da Rosa AP, Travassos da Rosa JF, Bensabath G. An outbreak of Oropouche virus diease in the vicinity of santarem, para, barzil. *Tropenmed Parasitol.* 1976 Jun 1;27(2):213–23.
21. Vasconcelos Pf, Calisher Ch. Emergence of Human Arboviral Diseases in the Americas, 2000-2016. *Vector Borne Zoonotic Dis Larchmt N* [Internet]. 2016 May [cited 2024 Nov 14];16(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26991057/>

Revisión

22. Pinheiro, Fp, Travassos da Rosa, Ap, Travassos da Rosa, Jf, Ishak, R, Freitas, Rb, Gomes, Ml, et al. Oropouche virus. I. A review of clinical, epidemiological, and ecological findings. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 1981 Jan [cited 2024 Nov 14];30(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6782898/>
23. Pinheiro, Fp, Rocha, Ag, Freitas, Rb, Ohana, Ba, Travassos da Rosa, Ap, Rogério, Js, et al. [Meningitis associated with Oropouche virus infections]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* [Internet]. 1982 Aug [cited 2024 Nov 14];24(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6818668/>
24. Martins FE das N, Chiang JO, Nunes BTD, Ribeiro B de FR, Martins LC, Casseb LMN, et al. Newborns with microcephaly in Brazil and potential vertical transmission of Oropouche virus: a case series. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2024 Oct 15 [cited 2024 Nov 14];0(0). Available from: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(24\)00617-0/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(24)00617-0/abstract)
25. Nielsen-Saines K, Brasil P. Oropouche virus and potential birth defects. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2024 Oct 15 [cited 2024 Nov 14];0(0). Available from: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(24\)00651-0/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(24)00651-0/abstract)
26. Garcia Filho et al. A Case of Vertical Transmission of Oropouche Virus in Brazil |. *N Engl J Med* [Internet]. [cited 2024 Nov 15]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2412812>
27. Dutra, Hl, Caragata, Ep, Moreira, La. The re-emerging arboviral threat: Hidden enemies: The emergence of obscure arboviral diseases, and the potential use of Wolbachia in their control. *BioEssays News Rev Mol Cell Dev Biol* [Internet]. 2017 Feb [cited 2024 Nov 14];39(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28026036/>
28. Culquichicón, C, Cardona-Ospina, Ja, Patiño-Barbosa, Am, Rodríguez-Morales, Aj. Bibliometric analysis of Oropouche research: impact on the surveillance of emerging arboviruses in Latin America. *F1000Research* [Internet]. 2017 Feb 28 [cited 2024 Nov 14];6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28357048/>
29. Romero-Alvarez, D, Escobar, Le. Vegetation loss and the 2016 Oropouche fever outbreak in Peru. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 2017 Apr [cited 2024 Nov 14];112(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28327792/>
30. de Souza, Luna Lk, Rodrigues, Ah, Santos, Ri, Sesti-Costa, R, Criado, Mf, Martins, Rb, et al. Oropouche virus is detected in peripheral blood leukocytes from patients. *J Med Virol* [Internet]. 2017 Jun [cited 2024 Nov 14];89(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27787907/>
31. Watts Dm, Phillips I, Callahan Jd, Griebenow W, Hyams Kc, Hayes Cg. Oropouche virus transmission in the Amazon River basin of Peru. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 1997 Feb [cited 2024 Nov 14];56(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9080872/>
32. Baisley, Kj, Watts, Dm, Munstermann, Le, Wilson, Ml. Epidemiology of endemic Oropouche virus transmission in upper Amazonian Peru. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 1998 Nov [cited 2024 Nov 14];59(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9840586/>
33. Forshey, Bm, Guevara, C, Laguna-Torres, Va, Cespedes, M, Vargas, J, Gianella, A, et al. Arboviral etiologies of acute febrile illnesses in Western South America, 2000-2007. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2010 Aug 10 [cited 2024 Nov 14];4(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20706628/>
34. Navarro, Jc, Giambalvo, D, Hernandez, R, Auguste, Aj, Tesh, Rb, Weaver, Sc, 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* [Internet]. 2016 Aug 3 [cited 2024 Nov 14];95(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27215299/>
35. Manock, Sr, Jacobsen, Kh, de Bravo, Nb, Russell, Kl, Negrete, M, Olson, Jg, et al. Etiology of acute undifferentiated febrile illness in the Amazon basin of Ecuador. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2009 Jul [cited 2024 Nov 14];81(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19556580/>
36. Azevedo RS da S, Nunes MRT, Chiang JO, Bensabath G, Vasconcelos HB, Pinto AY das N, et al. Reemergence of Oropouche fever, northern Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2007 Jun;13(6):912-5.
37. Rodrigues, Ah, Santos, Ri, Arisi, Gm, Bernardes, Es, Silva, Ml, Rossi, Ma, et al. Oropouche virus experimental infection in the golden hamster (*Mesocricetus auratus*). *Virus Res* [Internet]. 2011 Jan [cited 2024 Nov 14];155(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20727376/>
38. Pulzova, L, Bhide, Mr, Andrej, K. Pathogen translocation across the blood-brain barrier. *FEMS Immunol Med Microbiol* [Internet]. 2009 Dec [cited 2024 Nov 14];57(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19732140/>

Revisión

39. Detection of Herpesvirus, Enterovirus, and Arbovirus infection in patients with suspected central nervous system viral infection in the Western Brazilian Amazon - Bastos - 2014 - Journal of Medical Virology - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2024 Nov 15]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.23953>
40. Bastos M de S, Figueiredo LTM, Naveca FG, Monte RL, Lessa N, Pinto de Figueiredo RM, 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.
41. Moreli, MI, Aquino, Vh, Cruz, Ac, Figueiredo, Lt. Diagnosis of Oropouche virus infection by RT-nested-PCR. *J Med Virol* [Internet]. 2002 Jan [cited 2024 Nov 14];66(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11748670/>
42. Naveca FG, Nascimento VA do, Souza VC de, Nunes BTD, Rodrigues DSG, Vasconcelos PF da C. Multiplexed reverse transcription real-time polymerase chain reaction for simultaneous detection of Mayaro, Oropouche, and Oropouche-like viruses. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2017 Jul;112(7):510–3.
43. Carpenter S, Groschup MH, Garros C, Felipe-Bauer ML, Purse BV. Culicoides biting midges, arboviruses and public health in Europe. *Antiviral Res.* 2013 Oct;100(1):102–13.
44. González, M, Alarcón-Elbal, Pm, Valle-Mora, J, Goldarazena, A. Comparison of different light sources for trapping Culicoides biting midges, mosquitoes and other dipterans. *Vet Parasitol* [Internet]. 2016 Aug 15 [cited 2024 Nov 14];226. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27514882/>
45. Benelli, G, Buttazzoni, L, Canale, A, D'Andrea, A, Del Serrone, P, Delrio, G, et al. Bluetongue outbreaks: Looking for effective control strategies against Culicoides vectors. *Res Vet Sci* [Internet]. 2017 Dec [cited 2024 Nov 14];115. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28577491/>
46. Robin, M, Page, P, Archer, D, Baylis, M. African horse sickness: The potential for an outbreak in disease-free regions and current disease control and elimination techniques. *Equine Vet J* [Internet]. 2016 Sep [cited 2024 Nov 14];48(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27292229/>
47. Elliott KC, Mattapallil JJ. Zika Virus-A Reemerging Neurotropic Arbovirus Associated with Adverse Pregnancy Outcomes and Neuropathogenesis. *Pathog Basel Switz.* 2024 Feb 15;13(2):177.