

Revisión

Revisión sistemática viva de las manifestaciones clínicas de la fiebre de Oropouche: claves para diferenciarla del dengue y otras arbovirosis

Fernando Tortosa¹, Gamaliel Gutiérrez Castillo¹, Ariel Izcovich¹, Kleber Luz¹, Thais dos Santos¹, Gabriel Gonzalez-Escobar¹, Martin A. Ragusa¹, Lionel Gresh¹, Jairo A. Mendez-Rico¹ y Ludovic Reveiz¹

Forma de citar

Tortosa F, Gutiérrez Castillo G, Izcovich A, Luz K, dos Santos T, Gonzalez-Escobar G et al. Revisión sistemática viva de las manifestaciones clínicas de la fiebre de Oropouche: claves para diferenciarla del dengue y otras arbovirosis. Rev Panam Salud Publica. 2024;e136. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2024.136>

RESUMEN

Objetivos. Evaluar la frecuencia de los síntomas en pacientes con oropouche y compararlos con los observados en el dengue y otras arbovirosis.

Métodos. Se realizó una revisión sistemática basada en MOOSE y PRISMA; se incluyeron estudios sobre manifestaciones clínicas agudas en pacientes con oropouche. La búsqueda incluyó las bases de datos PubMed, Biblioteca Virtual en Salud, Cochrane Library y Google Scholar hasta septiembre de 2024. Se compararon los síntomas del oropouche con los del dengue y otras arbovirosis, y se valoró la certeza con el enfoque GRADE.

Resultados. Se incluyeron 23 estudios con 3 648 pacientes con oropouche. Los síntomas más frecuentes en pacientes con oropouche fueron fiebre (97%) y cefaleas (86%). No hubo diferencias en la frecuencia de fiebre ni cefaleas entre pacientes con oropouche y dengue. Sin embargo, la odinofagia (28%) y el dolor abdominal (15%) fueron más frecuentes en el oropouche que en el dengue (OR 3,20 y 2,50, respectivamente). Las mialgias (69%) y las artralgias (57%) fueron menos frecuentes en los pacientes con oropouche en comparación con el dengue.

Conclusiones. La fiebre y las cefaleas son frecuentes en la fiebre de Oropouche, pero no ayudan a diferenciarlo del dengue. En cambio, la odinofagia y el dolor abdominal son más frecuentes en los pacientes con oropouche, mientras que las mialgias, las artralgias y el exantema prevalecen más en el dengue. Estos hallazgos pueden ayudar en el diagnóstico diferencial en áreas de cocirculación arboviral. Se requieren estudios adicionales sobre la recurrencia y la duración de los síntomas para mejorar las estrategias diagnósticas.

Palabras clave

Infecciones por Bunyaviridae; Orthobunyavirus; dengue; fiebre; infección por el virus Zika; fiebre Chikungunya; arbovirus; diagnóstico diferencial.

En la Región de las Américas las arbovirosis representan un desafío para la salud pública debido a su alta incidencia y al impacto que generan en los sistemas de salud. Entre ellas el dengue es la arbovirosis más frecuente, pero otras como el chikunguña y el zika también han cobrado relevancia en los últimos años debido a la cocirculación de sus agentes etiológicos y sus similitudes clínicas. A esta compleja situación se

suma el virus de Oropouche, un patógeno reemergente que ha comenzado a expandirse más allá de la cuenca amazónica, afectando a nuevas áreas como zonas no amazónicas de Brasil y a otros países, como Cuba y la República Dominicana. (1-2)

El virus de Oropouche (OROV) es un miembro del género *Orthobunyavirus* de la familia *Peribunyaviridae*. Se transmite principalmente a través de la picadura del jeyén *Culicoides paraensis*,

¹ Organización Panamericana de la Salud, Washington D.C., Estados Unidos de América. ✉ Ludovic Reveiz, reveizl@paho.org

aunque otros vectores como el mosquito *Culex quinquefasciatus* también han sido implicados. A pesar de que la mayoría de los casos de infección por el virus de Oropouche cursan como una enfermedad febril leve y autolimitada, estudios recientes han documentado casos graves que incluyen encefalitis, malformaciones congénitas y abortos relacionados con la transmisión vertical del virus. (3) La sintomatología del oropouche es muy similar a la del dengue y otros síndromes febriles, lo que dificulta su diagnóstico clínico, especialmente en zonas donde el dengue es endémico y el oropouche es poco conocido. (1-2)

Hasta la fecha, la investigación sobre el oropouche se ha centrado principalmente en brotes localizados en la cuenca amazónica y en áreas rurales de Brasil, Perú y otras zonas de América del Sur. (4-10) Sin embargo, la expansión geográfica del virus y el aumento en el número de casos registrados en los últimos años sugieren la necesidad urgente de fortalecer las estrategias de detección clínica, vigilancia epidemiológica y diagnóstico diferencial, para evitar confusiones con otras arbovirosis prevalentes como el dengue, el zika o el chikunguña. (11)

El objetivo de esta revisión sistemática es analizar la información clínica-epidemiológica disponible sobre los signos y síntomas del oropouche y su relevancia en la detección clínica y el diagnóstico diferencial del dengue y de otras arbovirosis. A través de la evaluación de estudios clínicos y epidemiológicos, esta revisión busca proporcionar una visión integral que permita a los profesionales de la salud identificar de manera temprana y precisa los casos de infección por el virus de Oropouche, optimizando así las respuestas clínicas y de salud pública.

MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de acuerdo con las pautas PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (12,13). Esta revisión sistemática es una parte subsidiaria de una revisión más amplia sobre el riesgo en arbovirosis, registrada en PROSPERO con el número CRD42023411975 y titulada *Chikungunya and arbovirosis Prognosis and Emergency Health Response: Systematic Review*.

Además, se utilizó una adaptación del marco clásico de preguntas de investigación para estudios de prevalencia propuesto por Munn et al. (14)

Estrategia de búsqueda y criterios de selección

Se realizó una búsqueda en cuatro bases de datos en línea (PubMed, Biblioteca Virtual en Salud [BVS], Cochrane Library y Google Scholar) desde el 1 enero de 1960 hasta el 1 de septiembre de 2024. En el material suplementario se describen los detalles de la estrategia de búsqueda. Se incluyeron estudios epidemiológicos y clínicos que abordaron pacientes con oropouche y publicados en el periodo mencionado. Los estudios seleccionados debían reportar información sobre la frecuencia, los signos y síntomas clínicos de la infección por virus de Oropouche, o datos relevantes para el diagnóstico diferencial con otras arbovirosis que incluyeran al menos cinco pacientes diagnosticados con oropouche mediante pruebas de laboratorio (RT-PCR, ELISA IgM). Se consideraron estudios de cohortes, de casos y controles y series de casos que cumplieran con estos criterios.

Selección de estudios

Utilizando el programa Rayyan, dos revisores evaluaron de manera independiente los títulos y resúmenes de todas las referencias identificadas. Se revisaron los textos completos de los estudios potencialmente elegibles. Los conflictos fueron resueltos por un tercer revisor.

Extracción y síntesis de datos

Para cada estudio elegible, un revisor extrajo los datos utilizando un formulario estandarizado y previamente pilotado. Se recogió información sobre las características del estudio, información clínica, inclusive los signos y síntomas reportados y la frecuencia de las manifestaciones clínicas en pacientes con oropouche y con otros diagnósticos diferenciales.

Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios individuales

Para cada estudio, se evaluó el riesgo de sesgo utilizando una adaptación de la herramienta QUIPS (*Quality in Prognosis Studies*). (15) Para cada dominio, el riesgo de sesgo se calificó como bajo, moderado o alto. Dos revisores realizaron la evaluación de manera independiente y las discrepancias se resolvieron mediante discusión y consenso.

Análisis de datos

Se realizó un análisis de la frecuencia de cada signo y síntoma clínico reportado en los estudios que incluyeron pacientes con oropouche. Se realizó un metaanálisis de las frecuencias utilizando el software R. Para cada signo y síntoma, se calculó la frecuencia combinada mediante un modelo de efectos aleatorios, aplicando la transformación de arcseno para estabilizar la varianza. Se optó por un modelo de efectos aleatorios.

En los estudios que reportaron la frecuencia de las manifestaciones clínicas en pacientes con diagnóstico de oropouche y de otros diagnósticos diferenciales se calcularon los *odds ratios* (OR) con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC95%) para evaluar las diferencias en la presentación clínica entre los grupos.

Para la comparación de los síntomas con los de otras arbovirosis inicialmente se agruparon todas las arbovirosis distintas a la fiebre de Oropouche como un solo comparador. Se realizó además un análisis específico comparando directamente el oropouche con el dengue.

Todos los análisis estadísticos y los gráficos, que incluyeron gráficos de bosque, se realizaron utilizando el software R (versión 4.3.1; R Core Team, 2024). Para la visualización de los datos y la generación de gráficos se emplearon los paquetes ggplot2 (Wickham, 2024) y meta (Schwarzer, 2024).

Análisis de sensibilidad

Se realizó un análisis de sensibilidad para evaluar si los resultados de frecuencia de las manifestaciones clínicas y las diferencias en frecuencia en comparación con otras patologías se mantenían robustos.

Certeza de la evidencia

Se evaluó la certeza de la evidencia utilizando el enfoque GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). (16) Dos metodólogos con experiencia en GRADE evaluaron cada dominio de forma independiente para cada comparación y resolvieron las discrepancias por consenso. La certeza de la evidencia para cada signo y síntoma clínico se calificó como alta, moderada, baja o muy baja, basándose en consideraciones sobre riesgo de sesgo, inconsistencia e imprecisión.

Para la frecuencia de los signos y síntomas se consideró disminuir la certeza de la evidencia por imprecisión cuando el intervalo de confianza al 95% (IC95%) incluía estimaciones mayores o menores al 10% de la mejor estimación del efecto.

Para calcular las diferencias absolutas en frecuencia a partir de las *odds ratios* (OR) se utilizaron los riesgos basales del grupo control, es decir, de los pacientes con otras arbovirosis o dengue. Los riesgos basales se obtuvieron directamente de los datos reportados en los estudios incluidos, tomando la proporción de pacientes que presentaban cada signo y síntoma en el grupo comparador.

Para las diferencias de frecuencia entre el oropouche y el dengue y otras arbovirosis se definió una diferencia de frecuencia del 5% como el umbral mínimo importante. (17)

Se empleó el OR y el riesgo basal para modelar el efecto y convertir el OR en riesgo absoluto en el grupo de intervención (pacientes con oropouche) mediante la fórmula:

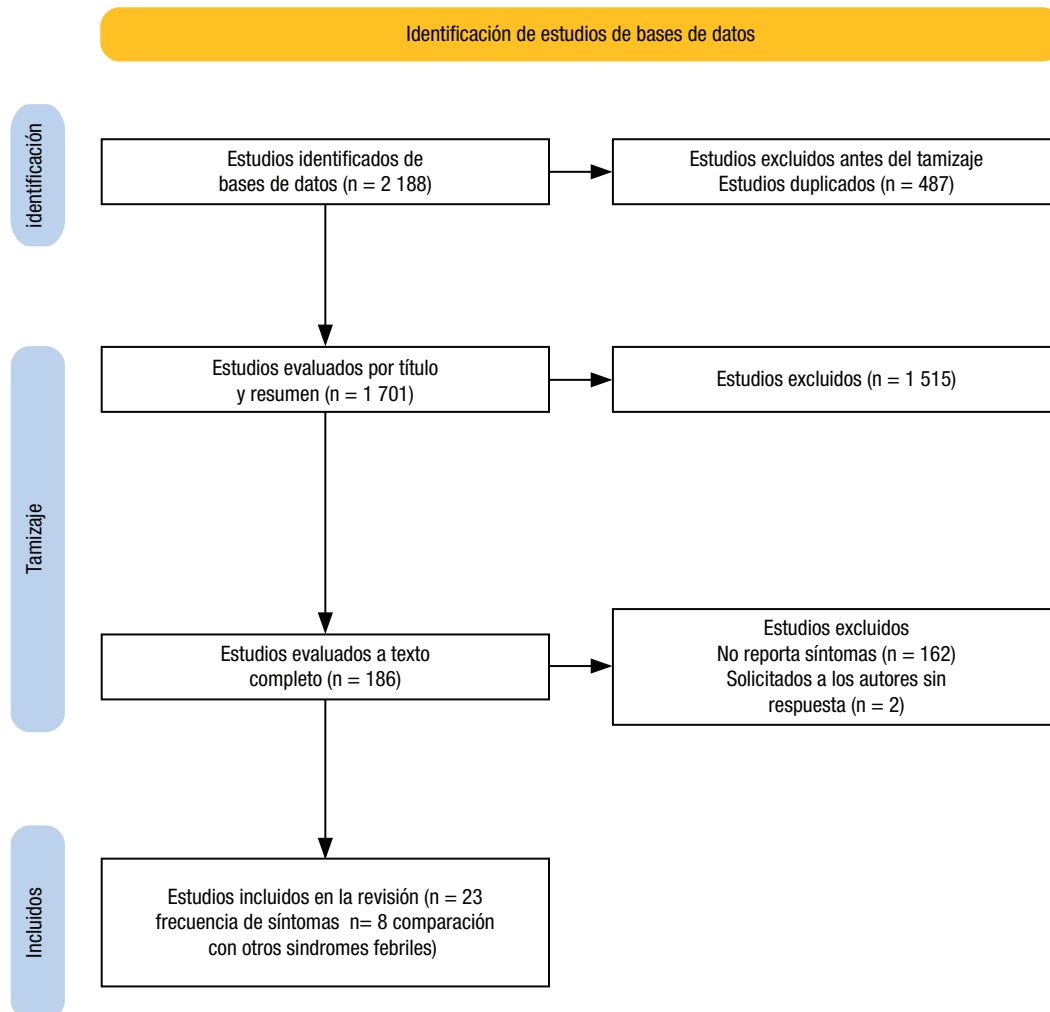
$$\text{Riesgo en el grupo de intervención} = (\text{OR} \times \text{Riesgo basal}) / [1 - \text{Riesgo basal} + (\text{OR} \times \text{Riesgo basal})].$$

Luego se calculó la diferencia de riesgo (DR) restando el riesgo basal al riesgo en el grupo de intervención, lo que permitió estimar cuánto variaba la frecuencia de cada síntoma en pacientes con oropouche en comparación con el grupo control, expresándolo en términos absolutos.

RESULTADOS

Se identificaron 2 188 referencias, de las cuales se eliminaron 487 por ser duplicados. Se revisaron 186 estudios en texto completo. Se identificaron 23 estudios a ser incluidos (18–40) (3 648 pacientes); en 8 de ellos (21,23–25,27,36,41,42) se reportaron síntomas en comparación con otras arbovirosis. Por otra parte, 4 de estos estudios (21,24,41,42) permitieron desagregar datos comparativos con el dengue (n = 2 118) (Figura 1)

FIGURA 1. Identificación, tamizaje y selección de estudios



CUADRO 1. Características de los estudios incluidos y riesgo de sesgo

Autor/Año (ref)	Lugar	Período	Pacientes con oropouche (N)	Riesgo de sesgo (QUIPS): frecuencia síntomas/comparativo
Alva-Urcia 2017 (41)	Perú	2016	12	Moderado/Alto
Azevedo 2007 (20)	Brasil	2003-2004	93	Moderado
Carvalho 2022 (22)	Brasil	2018	53	Moderado
Castillo 2018 (42)	Perú	1995-2013	65	Bajo
Ciuderis 2022 (21)	Colombia	2019-2022	87	Bajo/Moderado
daCosta 2017 (23)	Brasil	2011-2013	6	Moderado/Alto
Durango-Chavez 2022 (24)	Perú	2015-2016	97	Bajo/Moderado
Gaillet 2021 (25)	Guayana Francesa	2020	41	Moderado/Alto
Martins-Luna 2020 (26)	Perú	2016	131	Moderado/Alto
Moreira 2024 (28)	Brasil	2018-2021	27	Bajo
Morrison 2024 (29)	EE.UU. (viajeros)	2023-2024	21	Bajo
Naveca 2018 (18)	Brasil	2015	9	Moderado
Pinheiro 1976 (34)	Brasil	1976	68	Bajo
Pinheiro 1962 (35)	Brasil	1962	17	Bajo
Silva-Caso 2019 (36)	Perú	2016	46	Moderado/Alto
Vasconcelos 2009 (37)	Brasil	2006	113	Moderado
Vasconcelos 1989 (38)	Brasil	1988	50	Moderado
Watts 2022 (6)	Perú	1994-1997	68	Bajo/Alto
Alvarez-Falconi 2010 (19)	Perú	2010	42	Bajo
Mourão 2007 (30)	Brasil	2007-2008	128	Bajo
Cravo 2021 (32)	Brasil	2010-2019	113	Moderado
Benitez 2024 (33)	Cuba	2024	89	Bajo
Naveca 2024 (18)	Brasil	2022-2024	2272	Alto

FIGURA 2. Gráfico de bosque. Frecuencia de síntomas: cefaleas

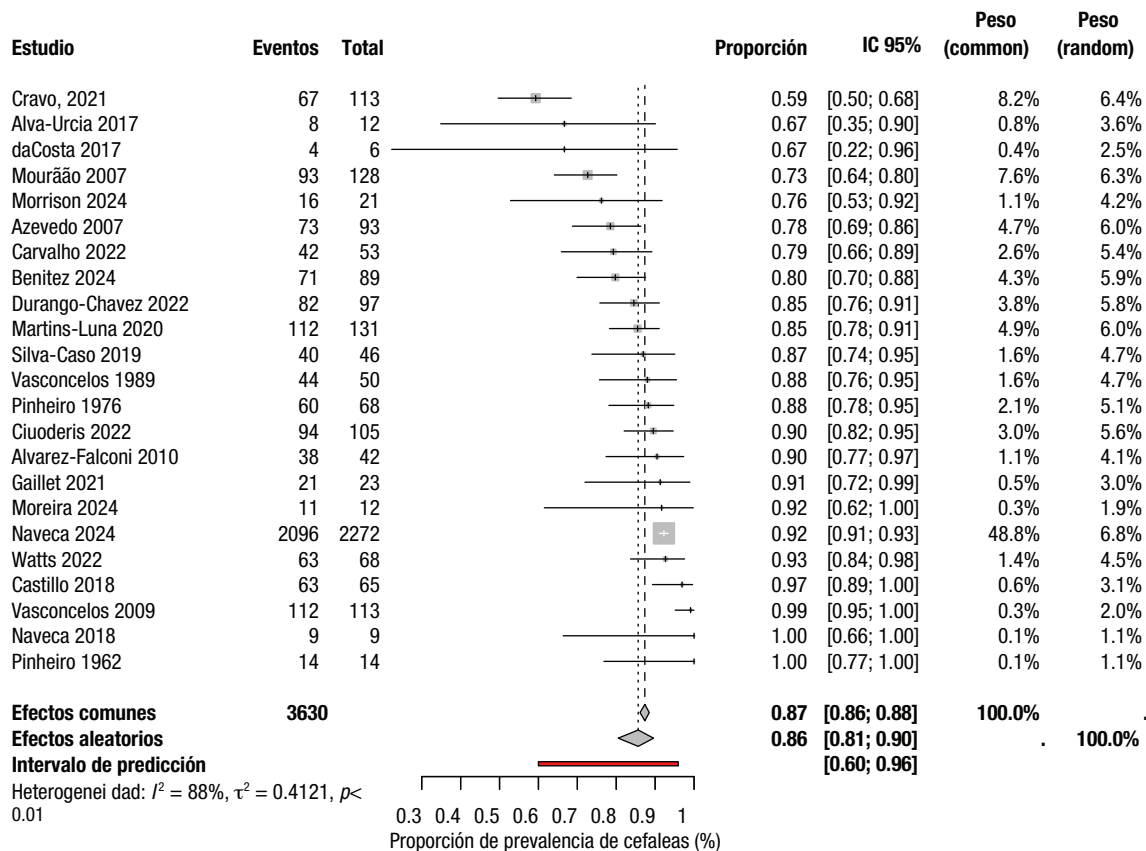
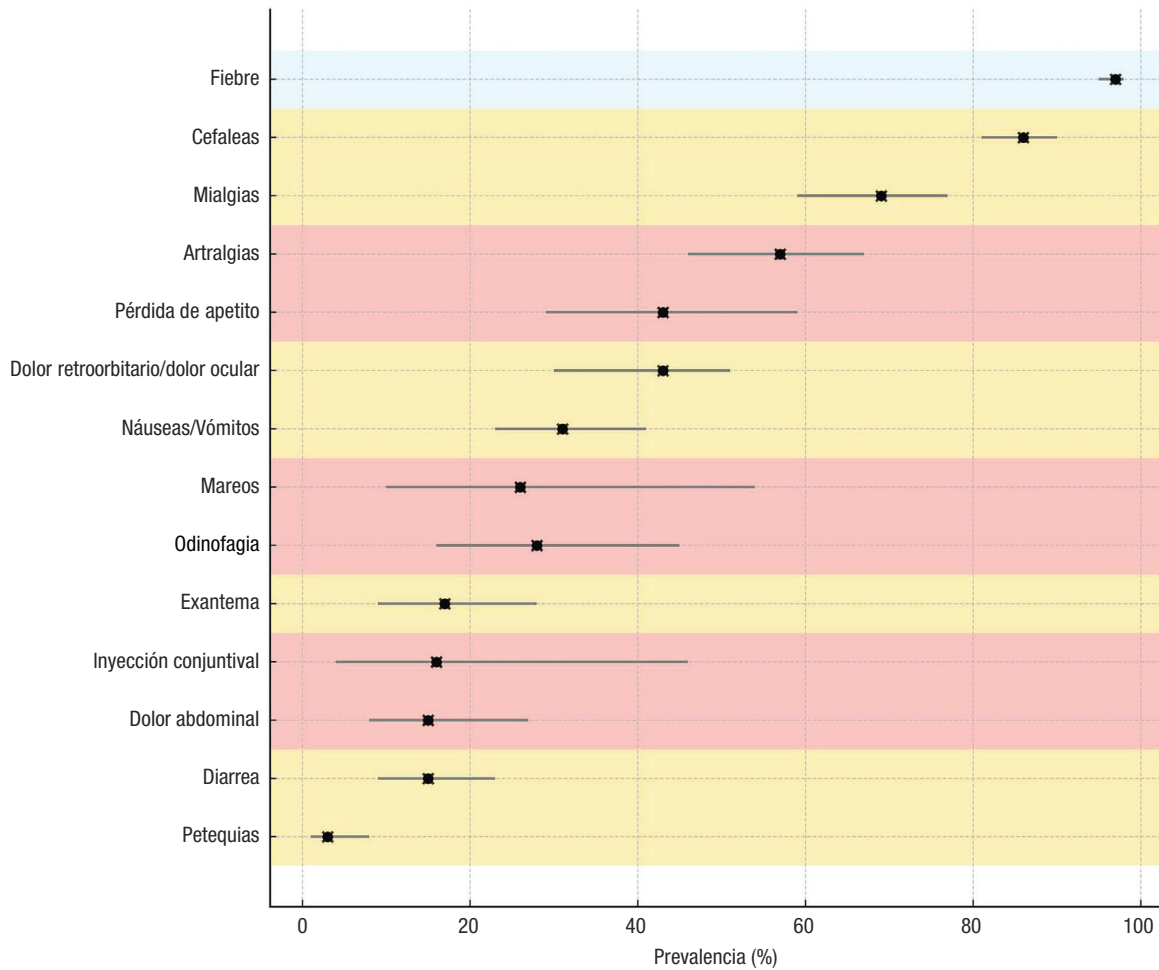


FIGURA 3. Frecuencia de síntomas en pacientes con oropouche, con intervalos de confianza y certeza



Nota: La zona verde significa certeza alta; la amarilla, certeza moderada; la roja, certeza baja.

CUADRO 2. Frecuencia de manifestaciones clínicas en pacientes con oropouche (total: 3 630 casos)

Manifestación clínica	Estudios (N)	Total con la manifestación clínica (N)	% (IC95%)	Certeza
Fiebre	23	3 267	97 (95-98)	Alta ●●●●●
Cefaleas	23	3 122	86 (81-90) ^b	Moderada ●●●●●
Mialgias	22	2 505	69 (59-77) ^c	Moderada ●●●●●
Artralgias	21	2 069	57 (46-67) ^{b,a}	Baja ●●●●●
Pérdida de apetito	10	1 561	43 (29-59) ^{b,a}	Baja ●●●●●
Dolor retroorbitario	17	1 561	43 (30-51) ^a	Moderada ●●●●●
Náuseas/vómitos	19	1 127	31 (23-41) ^b	Moderada ●●●●●
Mareos	9	943	26 (10-54) ^{b,a}	Baja ●●●●●
Odinofagia	7	1 016	28 (16-45) ^{b,a}	Baja ●●●●●
Exantema	15	617	17 (9-28) ^b	Moderada ●●●●●
Inyección conjuntival	7	581	16 (4-46) ^{b,a}	Baja ●●●●●
Dolor abdominal	13	544	15 (8-27) ^{b,a}	Baja ●●●●●
Diarrea	10	544	15 (9-23) ^b	Moderada ●●●●●
Petequias	8	109	3 (1-8) ^c	Moderada ●●●●●

Notas: Certeza alta significa una alta confianza en el valor de frecuencia; certeza moderada indica una confianza moderada en dicho valor y certeza baja una confianza baja en el valor de frecuencia.
 a: Nivel de certeza reducido por imprecisión cuando el IC95% sobrepasa el umbral del 10%.
 b: Disminución del nivel de certeza por inconsistencia, con un I² superior al 80%.
 c: Nivel de certeza reducido por riesgo de sesgo, relacionado con la falta de ajuste estadístico en algunos estudios.

Las características y el riesgo de sesgo de los estudios incluidos pueden valorarse en el Cuadro 1. Para más información acerca del riesgo de sesgo de los estudios, véase el material suplementario.

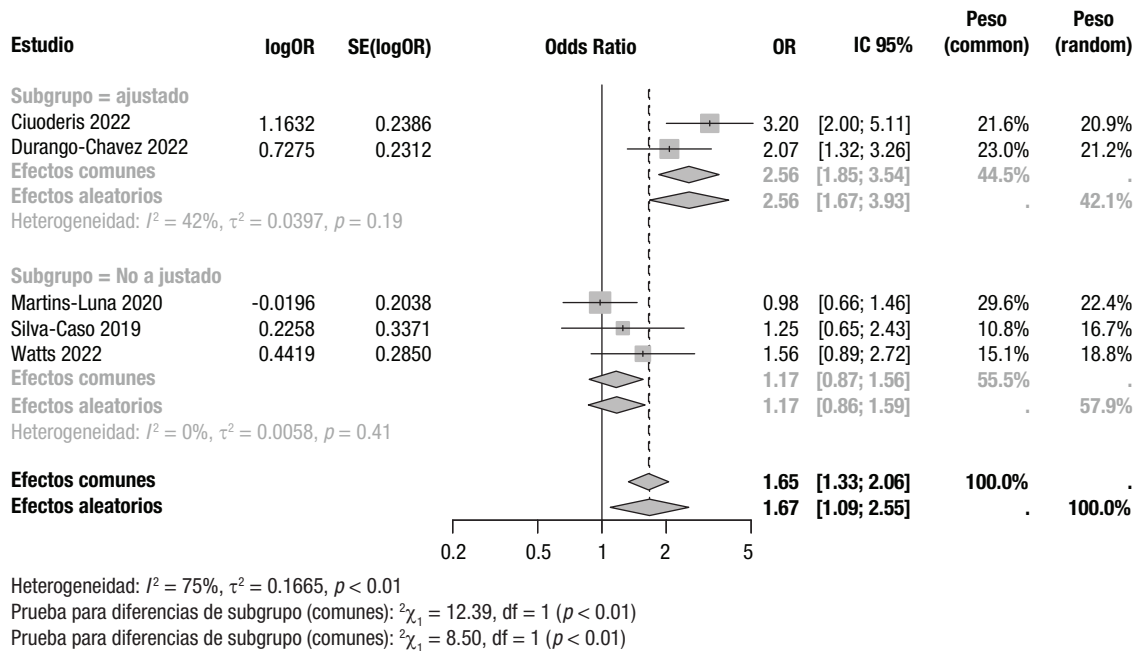
El riesgo de sesgo en la información reportada sobre la frecuencia de síntomas fue generalmente bajo o moderado. Uno de los estudios presentó problemas en la identificación de los síntomas de los pacientes y particularmente en la recolección de datos de manifestaciones clínicas de oropouche.

Para la comparación con otras arbovirosis se valoró el riesgo de sesgo como alto. Esto se debe a factores como selección inadecuada de pacientes, ausencia de diagramas de flujo claros, criterios de inclusión inconsistentes, diseño retrospectivo, falta de ajustes estadísticos para controlar variables de confusión y presentación insuficiente de los métodos de análisis.

Frecuencia de síntomas en pacientes con oropouche

Entre las manifestaciones clínicas de las que se tiene alta o moderada certeza, los síntomas reportados con frecuencia alta (mayor al 75%) fueron fiebre (97%, IC 95%: 95-98%) y cefaleas (86%, IC 95%: 81-90%) (Figura 2). Los síntomas reportados con una frecuencia intermedia (25-75%) incluyen mialgias (69%, IC 95%: 59-77%), dolor retroorbitario u ocular (43%, IC 95%:

FIGURA 4. Gráfico de bosque. Comparación de pacientes con oropouche con otras arbovirosis: odinofagia



30-51%) y náuseas y vómitos (31%, IC 95%: 23-41%). Por último, los síntomas reportados con baja frecuencia (menos del 25%) fueron exantema (17%, IC 95%: 9-28%), diarrea (15%, IC 95%: 9-23%) y petequias (3%, IC 95%: 1-8%).

Para las manifestaciones clínicas de las que se tiene baja certeza, los síntomas reportados con frecuencia intermedia fueron artralgias (57%, IC 95%: 46-67%), pérdida de apetito (43%, IC 95%: 29-59%), mareos (26% IC95% 17-54%) y odinofagia (28% IC95% 16-45%).

Finalmente, los síntomas con baja frecuencia fueron inyección conjuntival (16%, IC 95%: 4-46%), mareos y dolor abdominal (15%, IC 95%: 8-27%). En la Figura 3 y el Cuadro 2 se presenta información adicional sobre la prevalencia de los síntomas.

Comparación de la frecuencia de síntomas con los de otras arbovirosis

En 8 estudios (total de 3 494 pacientes) se comparó la presentación de los síntomas en pacientes con oropouche con los de otras arbovirosis.

Manifestaciones clínicas más frecuentes en pacientes con oropouche

Se observó que la odinofagia fue probablemente más frecuente en los pacientes con oropouche, con un OR de 2,56 (IC95%: 1,67-3,93) y una diferencia de riesgo (DR) de 21,1% (entre 10,8% y 31,7% más), con certeza moderada (⊕⊕⊕O). (Figura 4)

El dolor abdominal también fue probablemente más frecuente en los pacientes con oropouche, con un OR de 2,50 (IC95%: 1,61-3,89) y una DR de 18,8% (entre 8,9% y 29,7% más), y con certeza moderada (⊕⊕⊕O). (Véanse gráficos de bosque y comparación de síntomas en el material suplementario)

Manifestaciones clínicas más frecuentes en pacientes con otras arbovirosis

Las siguientes estimaciones tuvieron una certeza moderada (⊕⊕⊕O): la cefalea fue probablemente menos frecuente en los pacientes con oropouche, con un OR de 0,51 (IC95%: 0,37-0,72) y una DR de 4,9% menos (entre 2,1% y 8,4% menos). Las mialgias también fueron menos frecuentes en los pacientes con oropouche, con un OR de 0,65 (IC95%: 0,50-0,85) y una DR de 5,3% menos (entre 1,8% y 9,4% menos). Las artralgias mostraron una menor frecuencia en los pacientes con oropouche, con un OR de 0,50 (IC95%: 0,31-0,79) y una DR de 10,3% menos (entre 4% y 15% menos).

La certeza fue baja (⊕⊕OO) para el dolor retroorbitario/ocular, que podría ser menos frecuente en los pacientes con oropouche, con un OR de 0,64 (IC95%: 0,50-0,82) y una DR de 9,7% menos (entre 4,1% y 15,6% menos). El exantema también fue menos frecuente en los pacientes con oropouche, con un OR de 0,50 (IC95%: 0,27-0,92) y una DR de 10% menos (entre 1,4% y 15,4% menos).

Manifestaciones clínicas que no son diferentes en pacientes con oropouche y otras arbovirosis

La fiebre probablemente no es diferente entre pacientes con oropouche y otras arbovirosis, con un OR de 0,22 (IC95%: 0,62-1,22) y una DR de 2,8% menos (entre 0,5% menos y 0,1% más), con certeza moderada (⊕⊕⊕O).

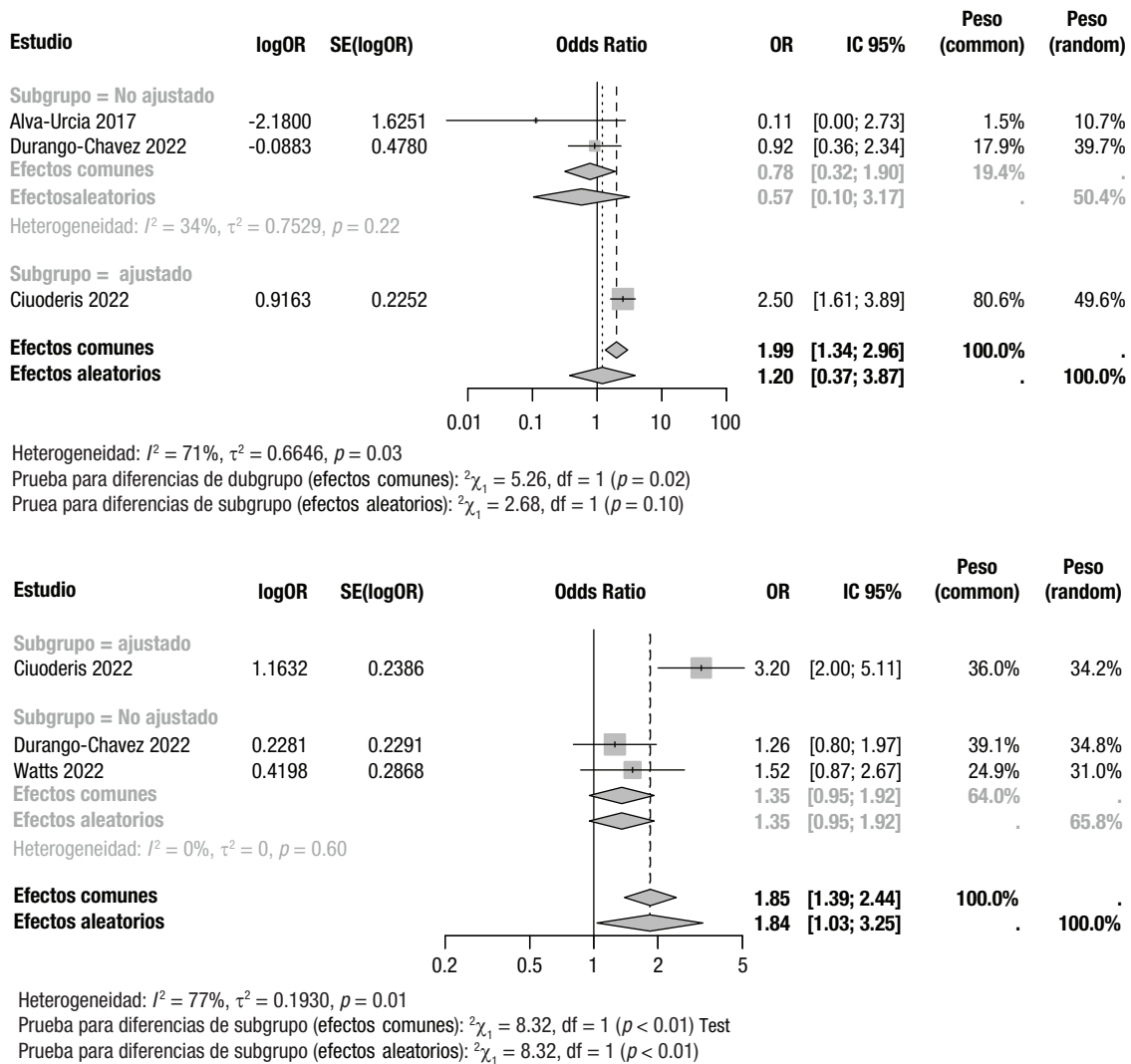
El análisis de sensibilidad realizado confirmó la robustez de los resultados en la mayoría de los factores evaluados. Sin embargo, para el dolor abdominal, el exantema, la odinofagia y la astenia, tras el análisis de sensibilidad por el ajuste de los datos se observó una variación importante, que resultó en una mayor frecuencia en los pacientes con oropouche para el dolor abdominal y la odinofagia. Como consecuencia, se decidió utilizar la estimación ajustada para estos factores y no disminuir

CUADRO 3. Resumen de hallazgos: comparación de síntomas entre pacientes con oropouche y otras arbovirosis

Factor Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados (IC 95%)			Certeza	Explicación
		Con otra arbovirosis	Pacientes con oropouche	Diferencia		
Fiebre Nº de participantes: 3 494 (8 estudios observacionales) ^{1,2,3,4,5,6,7,8}	OR 0,22 (0,62 a 1,22)	99,2%	96,3% (98,7 a 99,3)	2,8% menos (0,5 menos a 0,1 más)	⊕⊕⊕O Moderado ^a	En pacientes con oropouche probablemente no exista diferencia en la presencia de fiebre en comparación con otras arbovirosis.
Cefaleas Nº de participantes: 3 494 (8 estudios observacionales) ^(6, 19, 21, 23-26, 36)	OR 0,51 (0,37 a 0,72)	94,2%	89,3% (85,8 a 92,2)	4,9% menos (8,4 menos a 2,1 menos)	⊕⊕⊕O Moderado ^a	En pacientes con oropouche probablemente exista una pequeña diferencia a ninguna diferencia en la presencia de cefaleas en comparación con otras arbovirosis.
Mialgias Nº de participantes: 3 494 (8 estudios observacionales) ^(6, 19, 21, 23-26, 36)	OR 0,65 (0,50 a 0,85)	88,1%	82,7% (78,7 a 86,2)	5,3% menos (9,4 menos a 1,8 menos)	⊕⊕OO Baja ^{a,b}	En pacientes con oropouche podría existir una frecuencia menor de mialgias en comparación con otras arbovirosis.
Artralgias Nº de participantes: 2 418 (7 estudios observacionales) ^(6, 19, 21, 23-25, 36)	OR 0,50 (0,31 a 0,79)	23,8%	13,5% (8,8 a 19,8)	10,3% menos (15 menos a 4 menos)	⊕⊕⊕O Moderado ^a	En pacientes con oropouche probablemente exista una frecuencia menor de artralgias en comparación con otras arbovirosis.
Náuseas/vómitos Nº de participantes: 3 494 (8 estudios observacionales) ^(6, 19, 21, 23-26, 36)	OR 0,80 (0,64 a 1,00)	45,6%	40,2% (35 a 45,6)	5,5% menos (10,7 menos a 0 menos)	⊕⊕OO Baja ^{a,b}	En pacientes con oropouche podría existir una frecuencia menor de náuseas/vómitos en comparación con otras arbovirosis.
Mareos Nº de participantes: 1 399 (4 estudios observacionales) ^(19,21,23,26)	OR 0,54 (0,35 a 0,82)	26,9%	16,6% (11,4 a 23,2)	10,3% menos (15,5 menos a 3,7 menos)	⊕⊕OO Baja ^{a,c}	En pacientes con oropouche podría existir una frecuencia menor de mareos en comparación con otras arbovirosis.
Diarrea Nº de participantes: 2 041 (5 estudios observacionales) ^(6,19,23,25,36)	OR 0,99 (0,54 a 1,81)	18,7%	18,6% (11,1 a 29,4)	0,2% menos (7,7 menos a 10,7 más)	⊕OOO Muy baja ^{a,d}	Es incierto si la frecuencia de diarrea es diferente en pacientes con oropouche en relación con otras arbovirosis
Dolor abdominal Nº de participantes: 2 225 (5 estudios observacionales) ^(23-26, 36)	OR 2,50 (1,61 a 3,89)	20,7%	39,6% (29,7 a 50,5)	18,8% más (8,9 más a 29,7 más)	⊕⊕⊕O Moderado ^a	En pacientes con oropouche probablemente exista una frecuencia mayor de dolor abdominal en comparación con otras arbovirosis.
Pérdida de apetito Nº de participantes: 1 575 (5 estudios observacionales) ^(23-26, 36)	OR 1,10 (0,84 a 1,43)	57,0%	59,3% (52,7 a 65,5)	2,3% más (4,3 menos a 8,5 más)	⊕OOO Muy baja ^{a,d}	Es incierto si la frecuencia de pérdida de apetito es diferente en pacientes con oropouche en relación con otras arbovirosis
Astenia Nº de participantes: 761 (2 estudios observacionales) ^(21,25)	OR 0,60 (0,38 a 0,95)	60,5%	47,9% (36,8 a 59,3)	12,6% menos (23,7 menos a 1,2 menos)	⊕⊕OO Baja ^{a,c}	En pacientes con oropouche podría existir una frecuencia menor de astenia en comparación con otras arbovirosis.
Coriza Nº de participantes: 6 670 (1 estudio observacional) ⁽⁸⁾	OR 0,67 (0,34 a 1,31)	20,5%	14,7% (8,1 a 25,2)	5,8% menos (12,4 menos a 4,7 más)	⊕OOO Muy baja ^{a,d}	Es incierto si la frecuencia de coriza es diferente en pacientes con oropouche en relación con otras arbovirosis
Dolor lumbar Nº de participantes: 941 (2 estudios observacionales) ^(6,36)	OR 0,77 (0,56 a 1,08)	52,0%	45,4% (37,7 a 53,9)	6,5% menos (14,2 menos a 1,9 más)	⊕OOO Muy baja ^{a,d}	Es incierto si la frecuencia de dolor lumbar es diferente en pacientes con oropouche en relación con otras arbovirosis
Dolor retroorbitario/ocular Nº de participantes: 3 494 (8 estudios observacionales) ^(6, 19, 21, 23-26, 36)	OR 0,64 (0,50 a 0,82)	72,7%	63,0% (57,1 a 68,5)	9,7% menos (15,6 menos a 4,1 menos)	⊕⊕OO Baja ^{a,b}	En pacientes con oropouche podría existir una frecuencia menor de dolor retroorbitario/ocular en comparación con otras arbovirosis.
Escalofríos Nº de participantes: 2 657 (5 estudios observacionales) ^(6,19,21,25,26)	OR 0,97 (0,65 a 1,45)	66,8%	66,1% (56,7 a 74,5)	0,7% menos (10,1 menos a 7,7 más)	⊕OOO Muy baja ^{a,d}	Es incierto si la frecuencia de escalofríos es diferente en pacientes con oropouche en relación con otras arbovirosis
Exantema Nº de participantes: 2 826 (6 estudios observacionales) ^(6,21,23,24,25,36)	OR 0,50 (0,27 a 0,92)	22,9%	12,9% (7,4 a 21,4)	10,0% menos (15,4 menos a 1,4 menos)	⊕⊕OO Baja ^{a,c}	En pacientes con oropouche podría existir una frecuencia menor de exantema en comparación con otras arbovirosis.
Ictericia Nº de participantes: 366 (3 estudios observacionales) ^(19,23,36)	OR 2,91 (0,45 a 19,00)	0,7%	1,9% (0,3 a 11,2)	1,2% más (0,4 menos a 10,6 más)	⊕OOO Muy baja ^{a,d}	Es incierto si la frecuencia de ictericia es diferente en pacientes con oropouche en relación con otras arbovirosis
Inyección conjuntival Nº de participantes: 1 388 (3 estudios observacionales) ^(19,21,26)	OR 0,72 (0,46 a 1,13)	12,5%	9,3% (6,1 a 13,9)	3,2% menos (6,3 menos a 1,4 más)	⊕⊕OO Baja ^{a,d}	En pacientes con oropouche podría no existir una frecuencia diferente de inyección conjuntival en comparación con otras arbovirosis.
Odinofagia Nº de participantes: 3 431 (5 estudios observacionales) ^(6,21,24,26,36)	OR 2,56 (1,67 a 3,93)	25,1%	46,2% (35,9 a 56,9)	21,1% más (10,8 más a 31,7 más)	⊕⊕⊕O Moderado ^a	En pacientes con oropouche probablemente exista una frecuencia mayor de odinofagia en comparación con otras arbovirosis.
Petequias Nº de participantes: 2 173 (4 estudios observacionales) ^(21,24,26,36)	OR 0,35 (0,11 a 1,14)	2,5%	0,9% (0,3 a 2,8)	1,6% menos (2,2 menos a 0,3 más)	⊕⊕⊕O Moderado ^a	En pacientes con oropouche probablemente no exista una frecuencia diferente de petequias en comparación con otras arbovirosis.
Tos Nº de participantes: 1 855 (2 estudios observacionales) ^(6,26)	OR 0,69 (0,39 a 1,22)	21,9%	16,2% (9,8 a 25,4)	5,7% menos (12 menos a 3,6 más)	⊕⊕OO Baja ^{a,c}	En pacientes con oropouche podría existir una frecuencia menor de tos en comparación con otras arbovirosis.

a. El riesgo de sesgo global fue clasificado como alto debido a elección inadecuada de los pacientes, estudios sin diagramas de flujo claros o con criterios de inclusión inconsistentes. Además, muchos de estos estudios presentaron características retrospectivas que dificultan la identificación precisa de los factores pronósticos y la medición de los resultados. La falta de ajustes adecuados en los análisis estadísticos para controlar variables de confusión.
 b. Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión porque el IC 95% cruza el umbral del 5% e incluye un efecto importante.
 c. Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión porque el IC 95% cruza el umbral del 5% e incluye no efecto.
 d. Se disminuyó dos niveles de certeza debido a que el IC 95% es amplio e incluye ausencia de diferencia en la frecuencia, así como una frecuencia menor y mayor.
 El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).
 IC: Intervalo de confianza; OR: *odds ratio* (razón de momios)

FIGURA 5. Gráfico de bosque. Comparación de pacientes con oropouche y con dengue: dolor abdominal



la certeza por inconsistencia. En el Cuadro 3 y en el material suplementario (gráficos de bosque) se presenta información adicional.

Comparación de las manifestaciones clínicas en el oropouche y el dengue

Se identificaron 4 estudios (total de 2 188 pacientes) que compararon la presentación de los síntomas en pacientes con oropouche con las observadas en pacientes con dengue.

Manifestaciones clínicas para las que no hay diferencias en su frecuencia entre pacientes con oropouche y pacientes con dengue

Podría no haber diferencias en la frecuencia de fiebre entre los pacientes con oropouche y con dengue, con un OR de 0,30 (IC95%: 0,12-0,75) y una DR de 2,5% menos (entre 7,5% menos y 0,4% menos), ni en la frecuencia de cefaleas, con un OR de 0,56 (IC95%: 0,36-0,87) y una DR de 3,3% menos (entre 7,2% menos y 0,7% menos, certeza baja ⊕⊕OO)

Síntomas más frecuentes en los pacientes con oropouche

La odinofagia fue probablemente más frecuente en los pacientes con oropouche que en aquellos con dengue, con un OR de 3,20 (IC95%: 2,00-5,11) y una DR de 25,3% más (entre 14% y 36,9% más), y certeza moderada ⊕⊕⊕O.

El dolor abdominal fue probablemente más frecuente en los pacientes con oropouche, con un OR de 2,50 (IC95%: 1,61-3,89) y una DR de 22,4% más (entre 11,8% y 31,9% más), con certeza moderada. ⊕⊕⊕O (Figura 5)

Manifestaciones clínicas menos frecuentes en pacientes con oropouche en comparación con el dengue

La certeza es baja (⊕⊕OO) para las mialgias, que podrían ser menos frecuentes en los pacientes con oropouche, con un OR de 0,54 (IC95%: 0,37-0,79) y una DR de 7,1% menos (entre 13,2% menos y 2,4% menos), así como para las artralgias, con un OR de 0,60 (IC95%: 0,23-1,56) y una DR de 6,4% menos (entre 24,9% menos y 3,9% más). El dolor retroorbitario/ocular también podría ser menos frecuente en los pacientes con oropouche, con un OR de 0,59 (IC95%: 0,38-0,89) y

una DR de 10,9% menos (entre 21,4% menos y 2,2% menos). Por último, el exantema también podría ser menos frecuente en los pacientes con oropouche, con un OR de 0,50 (IC95%: 0,27-0,92) y una DR de 10,2% menos (entre 15,9% menos y 1,5% menos).

El análisis de sensibilidad realizado confirmó la robustez de los resultados en la mayoría de los síntomas y signos evaluados. Sin embargo, para el dolor abdominal, el exantema y la odinofagia, tras el análisis de sensibilidad por el ajuste de los datos se observó una variación significativa. Como consecuencia, para estos síntomas se decidió utilizar la estimación ajustada.

En el material suplementario puede encontrarse más información (Cuadro de resumen de hallazgos: comparación de síntomas entre pacientes con oropouche y dengue y Gráficos de bosque. Comparación entre oropouche y dengue).

DISCUSIÓN

En esta revisión se identificaron varios síntomas con alta frecuencia de presentación en los pacientes con infección por el virus de Oropouche. Entre ellos la fiebre fue el más prevalente, seguida por la cefalea. Estos síntomas son característicos de las infecciones por arbovirus, como se ha reportado en otros estudios sobre enfermedades transmitidas por vectores en la región amazónica, incluyendo investigaciones sobre la fiebre del dengue. (43,44)

Los síntomas con baja frecuencia incluyeron exantema, diarrea y petequias. La baja frecuencia del exantema y las petequias encontrada en esta revisión es consistente con lo reportado en infecciones virales similares, como el chikunguña. (45)

Entre los síntomas con frecuencia intermedia se encuentran las mialgias, las artralgias y la pérdida de apetito. Las mialgias y las artralgias, en particular, han sido observadas con una frecuencia similar en pacientes con otras arbovirosis, como el zika. (46) Nuestros hallazgos indican que las mialgias y las artralgias podrían ser menos frecuentes en el oropouche que en el dengue, lo cual podría ayudar en la diferenciación clínica entre estas infecciones. El dolor retroorbitario, históricamente asociado con infecciones como el dengue, también fue menos frecuente en los pacientes con oropouche. (47)

En una revisión sistemática (47) que comparó la presentación clínica de pacientes con dengue, los síntomas más comunes incluyeron fiebre alta, cefaleas intensas, dolor retroorbitario, mialgias, artralgias y exantema. Las características clave del dengue fueron la fiebre repentina, con frecuencia acompañada de dolor retroorbitario, además de sangrados leves como petequias y hemorragias gingivales, que son menos frecuentes en otras arbovirosis como el zika, el chikunguña y el oropouche. En nuestro análisis la fiebre y las cefaleas no resultaron diferentes en pacientes con oropouche y dengue. Nuestros resultados muestran, asimismo, que síntomas como el exantema y las manifestaciones hemorrágicas fueron menos frecuentes en los pacientes con oropouche, lo que podría servir para distinguir esta enfermedad del dengue.

Por otra parte, el zika típicamente se presenta con síntomas más leves, como fiebre baja, erupciones cutáneas, artralgias y conjuntivitis; este último síntoma es distintivo del zika y rara vez se observa en el dengue o en el oropouche. Por su parte, el chikunguña comparte con el dengue manifestaciones clínicas como fiebre y artralgias, estas tienden a ser más severas y persistentes en los pacientes con chikunguña. (45) Tanto el zika

como el chikunguña y el dengue pueden presentar mialgias y exantema, lo que dificulta su diferenciación clínica especialmente en áreas donde los tres arbovirus cocirculan. (45-47)

Al comparar pacientes con oropouche con pacientes con dengue y otras arbovirosis se observó que la odinofagia y el dolor abdominal estuvieron probablemente más asociados con el oropouche. Estas diferencias podrían deberse a una mayor inflamación gastrointestinal en pacientes con oropouche, en comparación con otras infecciones virales. (40)

Un aspecto no abordado en esta revisión es la recurrencia o persistencia de síntomas en la infección por el virus de Oropouche, una característica que podría distinguirlo de otras arbovirosis. Martins-Luna et al. (26) observaron que síntomas recurrentes como fiebre, cefalea y dolor muscular estuvieron presentes en una proporción significativa de pacientes en Perú. En otro brote documentado en Brasil, Vasconcelos et al. (37) reportaron una alta tasa de recurrencia de síntomas (56%) en los pacientes positivos para el virus de Oropouche, en particular 1 a 2 semanas después del episodio inicial. Esta recurrencia se caracterizó por la reaparición de fiebre, cefalea y dolor muscular, sin recuperación viral durante estos episodios secundarios. De manera similar, un informe de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (48) señaló que hasta el 70% de los pacientes experimentaron recurrencia de síntomas como fiebre, cefalea y mialgia en los días o semanas posteriores a la resolución de la enfermedad inicial.

Más aún, la cocirculación de múltiples arbovirus en áreas endémicas representa un desafío adicional para el diagnóstico clínico, especialmente debido a la similitud de los síntomas que presentan el dengue, el zika, el chikunguña y el oropouche. En el estudio de Martins-Luna et al. (26) sobre la prevalencia del oropouche en pacientes con enfermedades febriles agudas en la costa de Perú se destaca la coocurrencia con otros arbovirus endémicos.

Este estudio presenta algunas limitaciones. Es probable que existan aún datos no publicados sobre la fiebre de Oropouche por tratarse de una enfermedad emergente, lo que puede limitar la generalización de los resultados. La dificultad en el diagnóstico clínico y el subdiagnóstico debido a su presentación similar a otras enfermedades febriles representa un desafío importante para futuras investigaciones. Un aspecto adicional es que la mayoría de los estudios requería como criterio diagnóstico la presencia de fiebre como síntoma principal, lo que restringe la identificación de casos atípicos o afebriles. Asimismo, se debe considerar que muchos de los casos detectados provienen de una vigilancia sesgada hacia el dengue debido al uso de fichas epidemiológicas orientadas a dicha infección, lo que puede influir en la captura de casos clínicos con presentaciones atípicas o menos comunes de otras arbovirosis como el oropouche. Dado que el OROV es un arbovirus de ARN perteneciente a la familia Peribunyaviridae, su genoma segmentado le permite ser altamente mutable y susceptible a reordenamientos genéticos, lo que puede dar lugar a la aparición de variantes (49). Estas variantes pueden causar diferencias en los signos y síntomas clínicos en las personas infectadas. Por otra parte, la falta de valoración de la duración y de otras características de los síntomas (intensidad, localización, momento de aparición, asociación entre manifestaciones clínicas, etc.) en los estudios identificados impide mejorar el abordaje clínico para diferenciar entre diversas infecciones. La coocurrencia de signos y síntomas es otra limitación de los datos disponibles, ya que

dificulta su análisis individualizado. Es recomendable que en el futuro se publiquen datos individuales de los pacientes para facilitar análisis más detallados y precisos sobre la presentación clínica del oropouche, y su diferenciación de otras arbovirosis.

Este estudio presenta varias fortalezas. Es la primera revisión sistemática que evalúa y compara la frecuencia de síntomas en pacientes con oropouche, dengue y otras arbovirosis. La relevancia de este análisis se basa en que el diagnóstico diferencial entre el oropouche y otras arbovirosis es extremadamente complejo debido a la superposición de los signos y síntomas clínicos. Estos virus comparten un conjunto de manifestaciones, como fiebre, mialgias, artralgias y exantema, lo que complica su diferenciación solo a través de la evaluación clínica. Además, la aparición de síntomas inespecíficos, como cefaleas y fatiga –comunes en muchas infecciones virales– contribuye aún más a esta dificultad. En regiones donde estos virus cocirculan, la falta de acceso a pruebas diagnósticas específicas y rápidas dificulta aún más la capacidad de los médicos para identificar correctamente la infección concreta. Nuestros hallazgos proporcionan evidencia que podría ayudar a los médicos a diferenciar entre el oropouche y el dengue, considerando especialmente los síntomas que son más o menos frecuentes en cada infección. Finalmente, el uso de GRADE para valorar la certeza en los resultados y el análisis de sensibilidad permitió una evaluación más precisa de los factores de riesgo, proporcionando una visión más confiable de los resultados obtenidos.

En esta revisión sistemática se comparó la presentación clínica de la infección por el virus de Oropouche con otras arbovirosis, y se identificó que la odinofagia y el dolor abdominal fueron

más frecuentes en los pacientes con oropouche, mientras que las mialgias, las artralgias y el exantema prevalecieron en el dengue y otras arbovirosis. La fiebre, los escalofríos y las cefaleas no mostraron diferencias significativas entre los pacientes con oropouche y con dengue, lo que sugiere que no son útiles para diferenciar estas enfermedades clínicamente. Se requieren más estudios que proporcionen datos individuales, analicen la recurrencia y duración de los síntomas y mejoren el reporte detallado de las manifestaciones clínicas. Fortalecer la vigilancia epidemiológica y el diagnóstico diferencial en áreas endémicas es clave para enfrentar las arbovirosis emergentes, ajustar las recomendaciones clínicas y mejorar el manejo de estas infecciones.

Contribución de los autores. FT y GGC concibieron la idea original y diseñaron el estudio; AI, KL y TdS contribuyeron a la recolección y análisis de los datos. LG y JAMR aportaron herramientas de análisis y revisaron los resultados. GGE y MAR interpretaron los hallazgos y realizaron revisiones críticas del manuscrito. LR coordinó el equipo y aprobó la versión final del artículo. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final.

Conflictos de intereses. Ninguno declarado.

Declaración. Las opiniones expresadas en este artículo son responsabilidad exclusiva de los autores y no reflejan necesariamente los criterios ni la política de la *Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health* o de la Organización Panamericana de la Salud.

REFERENCIAS

- Organización Panamericana de la Salud. Actualización Epidemiológica Oropouche en la Región de las Américas. 6 de septiembre de 2024. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-oropouche-region-americas-6-septiembre-2024>
- Kharwadkar S, Herath N. Clinical manifestations of dengue, Zika and chikungunya in the Pacific Islands: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2024;34(2):e2521.
- Travassos da Rosa JF, de Souza WM, Pinheiro FP, Figueiredo ML, Cardoso JF, Acrani GO, Nunes MRT. Oropouche Virus: Clinical, Epidemiological, and Molecular Aspects of a Neglected Orthobunyavirus. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;96(5):1019-1030.
- Mourão MPG, Bastos MS, Gimaque JBL, Mota BR, Souza GS, Grimmer GHN, et al. Oropouche Fever Outbreak, Manaus, Brazil, 2007–2008. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(12):2063-4. [citado 14 Sep 2024] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3044544/>
- De Figueiredo RM, Thatcher BD, de Lima ML, Almeida TC, Alecrim WD, Guerra MV. [Exanthematous diseases and the first epidemic of dengue to occur in Manaus, Amazonas State, Brazil, during 1998–1999]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004;37(6):476-9. [citado 2 ene 2024] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15765597/>
- Watts DM, Russell KL, Wooster MT, Sharp TW, Morrison AC, Kochel TJ, et al. Etiologies of Acute Undifferentiated Febrile Illnesses in and near Iquitos from 1993 to 1999 in the Amazon River Basin of Peru. *Am J Trop Med Hyg.* 2022;107(5):1114-28. [citado 2 ene 2024] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36162442/>
- 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.* 1981;30(1):165-71. [citado 2 ene 2024] Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-7212163>
- van Tongeren HA. Occurrence of arboviruses belonging to the C-, Bunyamwera and Guama groups, and of Oropouche, Junin, Tacaiuma and Kwatta viruses in man in the province of Brokopondo, Surinam: a serological survey. *Trop Geogr Med.* 1967;19(4):309-25. [citado 2 ene 2024] Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-5585978>
- Watts DM, Ramirez G, Cabezas C, Wooster MT, Carrillo C, Chuy M, Gentrau EJ, Hayes CG. Arthropod-borne viral diseases in Peru. En: An overview of arbovirology in Brazil and neighbouring countries 1998 (pp. 193-218).
- Organización Mundial de la Salud. Oropouche virus disease - Region of the Americas [Internet]. [citado 26 sep 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2024-DON530>
- Organización Panamericana de la Salud. Alerta Epidemiológica Oropouche en la Región de las Américas. 1 de agosto de 2024. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-oropouche-region-americas-1-agosto-2024>
- Brooke BS, Schwartz TA, Pawlik TM. MOOSE Reporting Guidelines for Meta-analyses of Observational Studies. *JAMA Surg.* 2021;156(8):787-8.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009;339:b2700.
- Munn Z, Moola S, Lisy K, Riitano D, Tufanaru C. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and cumulative incidence data. *Int J Evid Based Healthc.* 2015;13(3):147-53.
- Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med.* 2013;158(4):280-6.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-6.
- Zeng L, Brignardello-Petersen R, Hultcrantz M, Mustafa RA, Murad MH, Iorio A, et al. GRADE Guidance 34: update on rating

- imprecision using a minimally contextualized approach. *J Clin Epidemiol.* 2022;150:216-24.
18. Naveca FG, de Almeida TAP, 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;1-1.
 19. Alvarez Falconi PP, Ríos Ruiz BA. Brote de fiebre de oropouche en Bagazán, San Martín Perú: evaluación epidemiológica, manifestaciones gastrointestinales y hemorrágicas. *Rev Gastroenterol Perú.* 2010;30(4):334-40.
 20. 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;13(6):912-5.
 21. Ciudoderis KA, Berg MG, Perez LJ, Hadji A, Perez-Restrepo LS, Aristizabal LC, et al. Oropouche virus as an emerging cause of acute febrile illness in Colombia. *Emerg Microbes Infect.* 2022;11(1):2645-57.
 22. Carvalho VL, Azevedo RSS, Carvalho VL, Azevedo RS, Henriques DF, Cruz ACR, et al. Arbovirus outbreak in a rural region of the Brazilian Amazon. *J Clin Virol.* 2022;150:105155-105155.
 23. da Costa VG, de Rezende Féres VC, Saivish MV, de Lima Gimaque JB, Moreli ML. Silent emergence of Mayaro and Oropouche viruses in humans in Central Brazil. *Int J Infect Dis.* 2017;62:84-5.
 24. 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.* 2022;17(7):e0270294.
 25. Gaillet M, Pichard C, Restrepo J, Lavergne A, Perez L, Enfissi A, et al. Outbreak of Oropouche Virus in French Guiana. *Emerg Infect Dis.* 2021;27(10):2711-4.
 26. Martins-Luna J, Del Valle-Mendoza J, Silva-Caso W, Sandoval I, Del Valle LJ, Palomares-Reyes C, et al. Oropouche infection a neglected arbovirus in patients with acute febrile illness from the Peruvian coast. *BMC Res Notes.* 2020;13(1):67.
 27. Liu BM. Epidemiological and clinical overview of the 2024 Oropouche virus disease outbreaks, an emerging/re-emerging neurotropic arboviral disease and global public health threat. *J Med Virol.* 2024;96(9):e29897. doi: 10.1002/jmv.29897. PMID: 39221481.
 28. Moreira HM, Sgorlon G, Queiroz JAS, Roca TP, Ribeiro J, Teixeira KS, et al. Outbreak of Oropouche virus in frontier regions in western Amazon. *Microbiol Spectr.* 2024;12(3):e01629-23.
 29. Morrison A. Oropouche virus disease among US travelers—United States, 2024. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2024;73. [citado sep 2024] Disponible en: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/73/wr/mm7335e1.htm?ACSTrackingID=USCDC_921-DM135545&ACSTrackingLabel=This%20Week%20in%20MMWR%3A%20Vol.%2073%2C%20September%205%2C%202024&deliveryName=USCDC_921-DM135545
 30. 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;15(12):2063-4.
 31. Naveca FG, Almeida TA, Souza VC, Nascimento VA, Silva DS, Nascimento FO, et al. Emergence of a novel reassortant Oropouche virus drives persistent human outbreaks in the Brazilian Amazon region from 2022 to 2024. [preprint] medRxiv. 2024;2024-07.
 32. Cravo L de CC. A febre do Oropouche: o olhar retrospectivo de uma década [Tesis doctoral]. 2021. Disponible en: <https://patua.iec.gov.br/bitstreams/f6f16986-38e2-47f1-98f1-8b90447dde4e/download>
 33. Benitez AJ, Alvarez M, Perez L, Gravier R, Serrano S, Hernandez DM, et al. Oropouche Fever, Cuba, May 2024. *Emerg Infect Dis.* 2024;30(10).
 34. Pinheiro FP, Travassos da Rosa AP, Travassos da Rosa JF, Bensabath G. An outbreak of Oropouche virus disease in the vicinity of santarem, para, barzil. *Tropenmed Parasitol.* 1976;27(2):213-23.
 35. Pinheiro F de P, Pinheiro M, Bensabath G, Causey OR, Shope RE. Epidemia de vírus Oropouche em Belém. *Rev Serv Espec Saude Publica.* 1962;12:15-23.
 36. Silva-Caso W, Aguilar-Luis MA, Palomares-Reyes C, Mazulis F, Weigl C, Del Valle LJ, et al. First outbreak of Oropouche Fever reported in a non-endemic western region of the Peruvian Amazon: Molecular diagnosis and clinical characteristics. *Int J Infect Dis.* 2019;83:139-44.
 37. Vasconcelos HB, Azevedo RS, Casseb SM, Nunes-Neto JP, Chiang JO, Cantuária PC, et al. Oropouche fever epidemic in Northern Brazil: epidemiology and molecular characterization of isolates. *J Clin Virol.* 2009;44(2):129-33.
 38. Vasconcelos PF, Travassos Da Rosa JF, Guerreiro SC, Dégallier N, Travassos Da Rosa ES, Travassos Da Rosa AP. [1st register of an epidemic caused by Oropouche virus in the states of Maranhão and Goiás, Brazil]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1989;31(4):271-8.
 39. 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.* 1997;56(2):148-52.
 40. da Silva Menegatto MB, Ferraz AC, Lima RLS, Almeida LT, de Brito RCF, Reis AB, Carneiro CM, de Lima WG, de Mello Silva B, de Magalhães JC, Magalhães CLB. Oropouche virus infection induces ROS production and oxidative stress in liver and spleen of mice. *J Gen Virol.* 2023;104(5).
 41. Alva-Urcia C, Aguilar-Luis MA, Palomares-Reyes C, Silva-Caso W, Suarez-Ognio L, Weigl P, et al. Emerging and reemerging arboviruses: A new threat in Eastern Peru. *PLoS One.* 2017;12(11):e0187897-7-e0187897.
 42. Castillo Oré RM, Caceda RE, Huaman AA, Williams M, Hang J, Juarez DE, et al. Molecular and antigenic characterization of group C orthobunyaviruses isolated in Peru. *PLoS One.* 2018;13(7):e0200576-e0200576.
 43. Hcini N, Lambert V, Carod JF, Mathieu M, Carles G, Picone O, et al. Emerging and re-emerging infectious diseases in pregnant women in an amazonian region: a large retrospective study from French Guiana. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2024;43(6):1081-90.
 44. Christie CDC, Lue AM, Melbourne-Chambers RH. Dengue, chikungunya and zika arbovirus infections in Caribbean children. *Curr Opin Pediatr.* 2023;35(2):155-65.
 45. Rama K, de Roo AM, Louwsma T, Hofstra HS, Gurgel do Amaral GS, Vondeling GT, et al. Clinical outcomes of chikungunya: A systematic literature review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2024;18(6):e0012254.
 46. Santos LLM, de Aquino EC, Fernandes SM, Ternes YMF, Feres VC de R. Dengue, chikungunya, and Zika virus infections in Latin America and the Caribbean: a systematic review. *Rev Panam Salud Publica.* 2023;47:e34.
 47. Kharwadkar S, Herath N. Clinical manifestations of dengue, Zika and chikungunya in the Pacific Islands: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2024;34(2):e2521.
 48. Morrison A, White JL, Hughes HR, Guagliardo SAJ, Velez JO, Fitzpatrick KA, et al. Oropouche Virus Disease Among U.S. Travelers - United States, 2024. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2024;73(35):769-73.
 49. Tilston-Lunel NL, Hughes J, Acrani GO, da Silva DE, Azevedo RS, Rodrigues SG, Vasconcelos PF, Nunes MR, Elliott RM. Genetic analysis of members of the species Oropouche virus and identification of a novel M segment sequence. *J Gen Virol.* 2015;96(Pt 7):1636-50.

Manuscrito recibido el 27 de septiembre de 2024. Aceptado para publicación, tras revisión, el 28 de octubre de 2024.

Key clinical manifestations to differentiate Oropouche fever from dengue and other arboviral diseases: a living systematic review

ABSTRACT

Objectives. To assess the frequency of symptoms in patients with Oropouche fever and compare them with those observed in patients with dengue and other arboviral diseases.

Methods. A systematic review was conducted following the MOOSE and PRISMA reporting guidelines. The review included studies on acute clinical manifestations in patients with Oropouche fever. Searches were conducted in PubMed, Virtual Health Library, Cochrane Library, and Google Scholar up to September 2024. The symptoms of Oropouche fever were compared to those of dengue and other arboviral diseases. Certainty of evidence was assessed using the GRADE approach.

Results. A total of 23 studies covering 3648 patients with Oropouche fever were included. The most frequent symptoms in patients with Oropouche virus infection were fever (97%) and headache (86%). There was no difference in frequency of fever or headache between patients with Oropouche and dengue. However, odynophagia (28%) and abdominal pain (15%) were more frequent in Oropouche than in dengue, with odds ratios (ORs) of 3.20 and 2.50, respectively. Myalgia (69%) and arthralgia (57%) were less frequent in Oropouche fever than in dengue.

Conclusions. Fever and headache are common in Oropouche virus infection, but do not help discriminate it from dengue. However, odynophagia and abdominal pain are more frequent in patients with Oropouche fever, while myalgia, arthralgia, and rash are more prevalent in dengue. These findings may aid in differential diagnosis in areas of arboviral co-circulation. Further studies on the recurrence and duration of symptoms are needed to improve diagnostic strategies.

Keywords

Bunyaviridae infections; Orthobunyavirus; dengue; fever; Zika virus infection; Chikungunya fever; arboviruses; diagnosis, differential.

Revisão sistemática viva das manifestações clínicas da febre do Oropouche: características-chave para diferenciá-la da dengue e de outras arboviroses

RESUMO

Objetivos. Avaliar a frequência de sintomas em pacientes com febre do Oropouche e compará-los aos observados na dengue e em outras arboviroses.

Métodos. Revisão sistemática, com base nas diretrizes MOOSE e PRISMA, incluindo estudos sobre manifestações clínicas agudas em pacientes com febre do Oropouche. A busca incluiu as bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde, Cochrane Library e Google Scholar e recuperou documentos publicados até setembro de 2024. Os sintomas da febre do Oropouche foram comparados com os da dengue e de outras arboviroses, e a certeza foi avaliada usando a abordagem GRADE.

Resultados. Foram incluídos 23 estudos com 3 648 pacientes com a febre do Oropouche. Os sintomas mais frequentes nesses pacientes foram febre (97%) e cefaleia (86%). Não houve diferença na frequência de febre e cefaleia entre os pacientes com febre do Oropouche e com dengue. No entanto, a odinofagia (28%) e a dor abdominal (15%) foram mais frequentes na febre do Oropouche que na dengue (razões de chances de 3,20 e 2,50, respectivamente). Mialgias (69%) e artralgias (57%) foram menos frequentes em pacientes com febre do Oropouche que em pacientes com dengue.

Conclusões. Febre e cefaleia são comuns na febre de Oropouche, mas não ajudam a diferenciá-la da dengue. Por outro lado, odinofagia e dor abdominal são mais frequentes nos pacientes com febre do Oropouche, ao passo que mialgia, artralgia e exantema são mais prevalentes na dengue. Esses achados podem ajudar no diagnóstico diferencial em áreas de cocirculação de arbovírus. São necessários mais estudos sobre a recorrência e a duração dos sintomas para aprimorar as estratégias de diagnóstico.

Palavras-chave

Infecções por Bunyaviridae; Orthobunyavirus; dengue; febre; infecção por Zika virus; febre de Chikungunya; arbovírus; diagnóstico diferencial.