

VIRUS MAYARO, UN ALPHAVIRUS OLVIDADO EN COLOMBIA: POSIBLE EFECTO SOBRE LA SALUD PÚBLICA

IVAN LOZADA-MARTÍNEZ¹, MARIA BOLAÑO-ROMERO², BÁRBARA ARROYO-SALGADO³

Recibido para publicación: 05-10-2019 - Versión corregida: 20-10-2020 - Aprobado para publicación: 14-04-2021

Lozada-Martínez I, Bolaño-Romero M, Arroyo-Salgado B. **Virus Mayaro, un alphavirus olvidado en Colombia: posible efecto sobre la salud pública.** *Arch Med (Manizales)*. 2021; 21(2):523-531. <https://doi.org/10.30554/archmed.21.2.3493.2021>

Resumen

Sobre el Mayaro virus poco se conoce sobre su transmisión y patogénesis. Se sabe que habita en diferentes zonas del hemisferio occidental y que es transmitido por los Aedes aegypti y albopictus (Diptera: Culicidae). Ya se han investigado escenarios donde su circulación puede superponerse y generar infecciones mixtas, y por ello ha ganado importancia en la salud pública, puesto que puede ocasionar alto riesgo de brotes con manifestaciones clínicas graves similares a la de los virus Zika, Chikungunya y el Dengue países como Trinidad, Brasil, México, Venezuela, Honduras, Salvador, Costa Rica, Panamá, Perú, Argentina, Surinam, Guyana, Venezuela, Ecuador y Bolivia. Colombia está expectante de una aparición concomitante junto con ZIKV y CHIKV. Se realizó una búsqueda exhaustiva en PubMed, Science Direct, Clinical Key y Ebsco sobre el Mayaro virus, epidemiología, su estructura molecular, ciclo de transmisión, sintomatología clínica, métodos diagnósticos, factores de riesgo, control y prevención, así como tratamiento actual, para conocer un panorama más amplio sobre su problemática.

Palabras clave: salud pública; infecciones por alphavirus; medicina tropical.

Archivos de Medicina (Manizales) Volumen 21 N° 2, Julio-Diciembre 2021, ISSN versión impresa 1657-320X, ISSN versión en línea 2339-3874, Lozada-Martínez I, Bolaño-Romero M, Arroyo-Salgado B.

- 1 Estudiante de Medicina, Grupo de Investigación Ciencias Biomédicas, Toxicológicas y Ambientales (BIOTOXAM), Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1960-7334>. Correo e.: ilozadam@unicartagena.edu.co. Autor para correspondencia.
- 2 Estudiante de Medicina, Grupo de Investigación Ciencias Biomédicas, Toxicológicas y Ambientales (BIOTOXAM), Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8962-6947>. Correo e.: mbolanor1@unicartagena.edu.co
- 3 Doctora en Ciencias Biomédicas, Líder Grupo de Investigación Ciencias Biomédicas, Toxicológicas y Ambientales (BIOTOXAM), Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8466-348X>. Correo e.: barroyos@unicartagena.edu.co

Mayaro virus, an alphavirus forgotten in Colombia: possible effect on public health

Summary

About Mayaro virus, there is currently little knowledge of its transmission and pathogenesis. It is known to inhabit different areas of the Western Hemisphere and is transmitted by the Aedes aegypti and albopictus (Diptera: Culicidae). Numerous authors have focused their research given coexistence in scenarios where the circulations of all these viruses can somehow overlap and generate mixed infections. This agent has been gaining prominence at the public health level, due to the possibility of causing high risk of outbreaks with serious clinical manifestations similar to that of Zika viruses, Chikungunya virus and Dengue, in several countries, such as Trinidad, Brazil, Mexico, Venezuela, Honduras, Salvador, Costa Rica, Panama, Peru, Argentina, Suriname, Guyana, Venezuela, Ecuador and Bolivia. Colombia is looking forward to a concomitant onset in the near future along with ZIKV and CHIKV. Taking into account the above, a thorough search was carried out of the existing literature, on Mayaro virus, its molecular structure, transmission cycle, clinical symptomatology, diagnostic methods, risk factors, control and prevention, as well as treatment, to learn a broader picture of the problem that lurks. All this, through search engines like PubMed, Science Direct, Clinical Key and Ebsco.

Keywords: public health; alphavirus infections; tropical medicine.

Introducción

Según la Organización Mundial de la salud (OMS), existe un grupo de enfermedades tropicales denominadas “descuidadas”, algunas causadas por diversos tipos de arbovirus, y controlarlas es gran desafío para la salud pública actual [1,2]. Entre ellos están los virus zika (ZIKV; familia *flaviviridae*, género *flavivirus*) y el virus chikungunya (CHIKV; familia *flaviviridae*, género *Alphavirus*), todos de ARN que se transmiten normalmente por mosquitos, destacándose *Aedes* spp [3].

En Colombia han circulado los virus chikungunya, zika y dengue, resaltándose este último porque provoca alrededor de 1250 muertes (2,5%) de cada 500.000 personas afectadas por esta enfermedad. Países como Trinidad, Brasil [4], México, Venezuela, Honduras, Salvador, Costa Rica, Panamá, Perú, Argentina, Surinam, Guyana [5], Ecuador, y Bolivia [6] han

reportado la presencia de mayaro virus (MAYV) [7-10]. Una posible circulación de MAYV en Colombia está prevista en el futuro próximo, especulándose ya acerca de la detección de estados de mono infección, como suele presentarse, pero también pueden existir coinfecciones que harían más complejo el diagnóstico sindrómico [11].

Este arbovirus fue identificado por primera vez en Trinidad en 1954 y es considerado un integrante del complejo viral *semliki forest* (SFV), el cual consta de siete virus entre los cuales están, bebaru, CHIKV, getah, bosque de semliki, río de ross (RRV), o'nyong-nyong, y el virus una [1]. Este complejo se caracteriza por compartir algunos sitios antigénicos, ocasionando reactividad cruzada con suero inmunológico policlonal entre estas especies y originando un síndrome inespecífico en los humanos con fiebre, artritis y erupción cutánea [12] camuflándose entre otras arbovirosis.

El virus mayaro pertenece al género *Alpha-virus* (familia *togaviridae*) y posee un genoma de una sola hebra de aproximadamente 11,7 kb, de ARN de sentido positivo. En la secuenciación del genoma se han encontrado elementos que permiten clasificarlo en tres genotipos: D, L y N. El genotipo D ha sido aislado en general Sur América, y el genotipo L predomina en Brasil, así como el genotipo N en Perú [1,13].

Análisis filogenéticos y secuenciación de nucleótidos han permitido confirmar que MAYV pertenece efectivamente al complejo *semliki forest*. Además, existe una asociación con el virus una, el único de los virus sudamericanos relacionado con los virus europeos, de acuerdo con análisis en la región E1 [1,14]. Los casos reportados de infección por MAYV se han producido en personas que han ingresado a entornos forestales, lo que demuestra la relación humano-entorno desde diferentes esferas y permite orientar el pronóstico [15].

Esta entidad se transmite principalmente por la picadura de agentes del género *haemagogus* spp. presentes en áreas selvática e involucrando primates no humanos y aves como huéspedes primarios y secundarios respectivamente [16]. Se discute si las infecciones humanas suceden de manera eventual, toda vez que estos no son de carácter antropofílico, y que además poseen una predilección por áreas con proximidad a zonas selváticas [17]. Además, este virus tiene una alta tasa de mutaciones, lo que le genera gran adaptabilidad y por consiguiente, aumenta la probabilidad de afianzarse en nuevos hospedadores [17]. Un claro ejemplo son los reportes de competencia de vectores de especies antropofílicas y urbanas adaptadas, como *Aedes aegypti* y *albopictus*, los cuales han demostrado ser vectores aptos para este virus en condiciones de laboratorio [18]; es un dato de análisis muy apreciable pues podría ayudar a predecir la facilidad de propagación más allá de su rango actual.

Epidemiología

Estudios recientes han estimado que en Latinoamérica y el Caribe han sido reportados 901 casos de infección por MAYV, desde su primera descripción en 1954 [19]. De estos, la mayor parte se originaron en Brasil (495), Perú (230) y Venezuela (81) [19]. También se han reportado 15 casos importados en países del primer mundo como Francia, Canadá, Alemania, Holanda, Suiza y Estados Unidos, adquiridos durante viajes a zonas selváticas de Bolivia, Brasil, Perú, Ecuador, Guyana Francesa y Surinam [19]; otros autores han descrito tres clados de MAYV en Haití [20]; puede entonces conjeturarse que existe una subestimación de casos, debido a la similitud entre cuadros sindrómico con otras infecciones virales, y por la presentación de casos asintomáticos [21]. En Colombia existen pocos datos sobre casos de infección por MAYV, fue descrito en el territorio nacional en 1958 y 1960 en humanos y 1958 y 1961 en mosquitos [21].

Teniendo en cuenta los cambios climáticos en países que originalmente no presentaban climas cálidos -que facilitan la presencia de los vectores *Aedes aegypti* y *albopictus*- se han encendido alarmas en países europeos y asiáticos para detectarlos, con resultados satisfactorios [22]. Se constata que el *aedes aegypti* predomina en África y algunas zonas de Asia; el *aedes albopictus* (conocido como el mosquito tigre) en América Central, América del Norte, Europa y Norte de África, mientras que América del Sur, algunas zonas de África y gran parte de Asia, se ven afectados por los dos vectores [22]. Autores como Sun & Wu [23], manifiestan que MAYV debe considerarse como una amenaza global, por el potencial para desencadenar una calamidad de tal magnitud partiendo de una epidemia abrupta en Latinoamérica [24] y pudiendo afectar a algunos vecinos de América Latina, tales como USA e incluso cercano a la Antártida.

Estructura molecular del virus

El mayaro virus presenta una estructura icosaédrica, con dos marcos de lectura abierto, uno encargado de codificar proteínas no estructurales (5'proximal), y otro encargado de codificar proteínas estructurales (3'proximal). La porción 5'proximal es traducida por medio de una poliproteína que posee cuatro péptidos no estructurales (nsP1, 2, 3 y 4) y la porción 3'proximal es traducidas a partir de 26S RNAm, un RNAm subgenómico, codificándose entonces una poliproteína compuesta por seis proteínas: la cápside (C), la envoltura (E1,E2,E3,6K) y la de transferencia [25]. Este genoma configura un complejo con la proteína del núcleo (C), formando la nucleocápside icosaédrica [25]. La envoltura celular, formada por proteínas que recubren la cápside, también contiene restos de membrana plasmática de células hospedadoras y de dos glucoproteínas (E1,E2); generalmente, la proteína E3 se desprende de la mayoría de los alphavirus [25]. Todavía no se conoce sobre el receptor celular que interviene y facilita la endocitosis del virus en el citoplasma.

Se ha descrito que la glucoproteína E1, la cual tiene actividad de hemaglutinina y contiene epítopos, tiene relación evolutiva entre diversos *alphavirus*, lo que ocasiona que sea la responsable de la reacción cruzada. La topología del árbol sugiere que el clado del virus mayaro es similar al de los demás integrantes del grupo, teniendo en cuenta complejos antígenicos encontrados a través pruebas inmunoquímicas [17,25].

Ciclo de transmisión del virus

Tanto mayaro, como algunos otros arbovirus, son transmitidos por medio de un vector artrópodo. Los artrópodos presentan una característica especial, y es su capacidad adaptativa universal, lo que explica su presencia y diseminación de

arbovirus en casi todos los rincones del planeta. Los insectos vectores presentan un hábito hematófago primordial para la producción de huevos y la oviposición, y su capacidad reproductiva está afectada por la frecuencia de la ingestión, beneficiando el contacto entre arbovirus y sus hospedadores vertebrados [17].

El 80% de los artrópodos que actúan como vectores pertenecen a la familia *culicidae*, lo que revela una estrecha relación evolutiva con Mayaro. Los mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, categorizados como domésticos, son vectores potenciales de MAYV que pueden ocasionar la transmisión a humanos en áreas urbanas. Las hembras adquieren este virus al alimentarse de un hospedador infectado con umbral de infección, es decir, concentraciones en sangre elevadas para que el insecto hematófago lo ingiera. Una vez ingerido, ingresa a las células epiteliales del intestino medio del mosquito, multiplicándose; y luego atraviesan la lámina basal para alcanzar la hemolinfa. Posteriormente, se alojan en las glándulas salivales donde establecen un patrón infeccioso persistente y se multiplican aún más. Finalmente, el virus se libera junto a la saliva cuando los mosquitos nuevamente ingieren sangre; este es el período de incubación extrínseca [17]. Cabe resaltar que los mosquitos son considerados un vector natural, una vez cumplan totalmente este ciclo [17].

Así, para combatir las enfermedades transmitidas por estos virus, se debe controlar el volumen de vectores y el contacto potencial con vertebrados tanto domésticos, como humanos. Solamente existe un reporte de contagio con mayaro generado por aerosol, presentado en un trabajador de laboratorio encargado de preparar antígenos virales, caso epidemiológico insignificante [17,26].

Sintomatología clínica

Es muy complejo reconocer la sintomatología de MAYV, que por lo inespecífica, leve y auto-limitada suele ser subdiagnosticada en

la práctica clínica. La enfermedad transcurre en dos etapas, aguda y subaguda: una viremia corta y transitoria de 3 a 4 días aproximadamente, seguida de un período de incubación de 7 a 12 días, cuando aparecen los síntomas sistémicos [1].

El cuadro sindrómico de infección por MAYV consiste en una tríada clásica de fiebre abrupta, artralgia/artritis y erupción maculopapular pruriginosa, hemorrágica o no. No obstante, se ha reportado que esta entidad puede asociarse también con cefalea, mialgia, dolor retroorbitario, vómitos y diarrea [1,24]. Esta sintomatología puede persistir durante meses, o incluso años [27]. Generalmente la fiebre dura 10 días y reaparece después de un período libre de hipertermia [1]. Este es un dato fundamental, que permite distinguir la fiebre causada por la infección de MAYV de otros arbovirus [1]. MAYV usualmente genera una enfermedad aguda incapacitante, en donde más del 50% de los casos puede ir seguida de artralgia a largo plazo, rasgo comparable con las patologías generadas por los virus chikungunya y zika, este es el síntoma persistente más común referido en atención primaria [27]. Al igual que otros alphavirus, MAYV puede producir complicaciones neurológicas severas, fiebre intermitente, miocarditis, e incluso la muerte [1].

Actualmente se utiliza el término “síndrome de ChikDenMaZika”, cuando se sospecha de una infección causada por un arbovirus, esto, para describir los síntomas comunes compartidos por los virus chikungunya, dengue, mayaro, y zika, que puede sugerir un patrón epidemiológico, la posibilidad de coinfección y la co-circulación en Suramérica. Cabe resaltar la necesidad de discriminar estas arbovirus ya que pueden causar hepatitis, linfadenopatías, trombocitopenia y leucopenia. Por lo anterior, existe alta probabilidad de realizar un diagnóstico erróneo, especialmente durante etapas clínicas tempranas, cuando es muy inespecífica, lo que constituye un verdadero desafío en atención primaria en salud [1,28].

Métodos diagnósticos

El diagnóstico clínico no ha de limitarse a la sintomatología inicial, pues resulta confusa y conduce a numerosos diagnósticos diferenciales [17], por lo que conviene emplear métodos diagnósticos inmunológicos y moleculares eficientes [29]. A menudo se puede confirmar el diagnóstico en etapas tempranas mediante pruebas serológicas [1], aunque todavía se discute sobre la sensibilidad, especificidad y costo-efectividad de estas pruebas en la práctica clínica, puesto que requieren que el paciente se encuentre en la etapa aguda; además, son costosas y consumen mucho tiempo durante su ejecución [29].

El virus se detecta inoculando cultivos celulares en ratones experimentales, seguidas de pruebas serológicas como ELISA, fijación del complemento, inhibición de hemaglutinación y reducción de placas por neutralización, con lo cual se consigue detectar inmunoglobulinas M o G específicas; o bien se puede amplificar el material genético del virus mediante reacción en cadena polimerasa (PCR) [17,21,29,30].

Se ha desarrollado un método complejo para detectar la infección en etapa aguda por alphavirus [29], que combina la sensibilidad de la reacción en cadena polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR) y la simplicidad del ELISA. Después de amplificar por PCR con cebadores específicos para secuencias conservadas del gen nsP1, se utilizan sondas marcadas con biotina de secuencia dirigidas contra los genes MAYV para detectar amplicones utilizando ELISA. Este método innovador permite diferenciar entre arbovirus íntimamente relacionadas, como la ocasionada por mayaro, por el virus de la encefalitis equina del este, del oeste o venezolana, el virus mcambo, el virus tonate, el virus del rio ross, el virus del bosque semliki, el virus o'nyongnyong, el virus aura, el virus highlands J, el virus fort morgan y el virus whataroa; esta prueba se proyecta como una estrategia im-

portante para un diagnóstico rápido y de gran efectividad [29].

Hoy sabemos que el virus mayaro regularmente aparece de 2 a 6 días subsecuentes a la infección [1,29], lo que confirma la utilidad de RT-PCR dentro de los primeros 3-5 días de la enfermedad [31,32,33,34,35]. Recientemente se ha propuesto otra prueba para facilitar el diagnóstico de infección por MAYV, consistente en una reacción en cadena polimerasa de transcripción inversa en tiempo real (rRT-PCR), probablemente útil para pacientes de las Américas con enfermedad febril aguda. Esta posee un rango lineal que se extiende de 1.0 a 8.0 copias $\log_{10}/\mu\text{L}$ y un límite inferior de detección del 95% de 8.2 copias / μL [33].

Factores de riesgo, control y prevención

El principal factor de riesgo a considerar es el contacto reciente con zonas selváticas o boscosas tropicales húmedas. Los brotes epidémicos generados luego del primero originado en Brasil y Bolivia en 1955, se han reportado de manera esporádica y aislada en zonas rurales y semirurales de la panamazonía, aunque debido a la complejidad de la discriminación de esta arbovirosis, existe una elevada tasa de subdiagnósticos. Históricamente se ha registrado que las zonas más afectadas por brotes esporádicos de virus Mayaro se encuentran contiguas a la selva amazónica, especialmente, la región Neotropical (América del Sur, Perú y Brasil) y algunos análisis exponen apartes de su ecología natural, coinfecciones y la transmisión [17,34].

Disponemos de diferentes estrategias para lograr el control y prevención en función de disminuir la probabilidad de transmisión de MAYV, acatando los factores de riesgo mencionados: anular el contacto hombre-vector [21], usar insecticidas en probables focos de producción del vector, mantenimiento residual con insecticidas en lugares de reposo para adultos, y la

utilización de enemigos competitivos naturales para reducir la densidad del vector [21,36]. En aquellos países donde existen vectores funcionales, lo ideal es aislar los pacientes infectados para prevenir la transmisión local y riesgo de diseminación.

Finalmente, un punto estratégico que perfila ser muy eficiente en este tipo de infecciones la inmunización como medida de prevención [37,38]. A pesar de eso, hasta el momento no se ha desarrollado una vacuna oficial para este virus emergente, así como tampoco existen terapias para tratarla. Existen diversas vacunas experimentales desarrolladas producto de trabajos investigativos, la primera es una vacuna del virus vivo atenuado (MAYV/IRES), que se caracteriza por ser muy inmunogénica y no infecciosa para las células del mosquito, pero desafortunadamente solo protege modelos murinos [37], existe otra vacuna que contiene el virus inactivado y una nueva vacuna de ADN, llamada scMAYV-E, que fue diseñada sintéticamente [39]. Es necesario resaltar que el desarrollo de la vacuna MAYV/IRES [37], es totalmente justificable, considerando que MAYV puede convertirse en una epidemia así como se ha presentado con CHIKV [38], de la misma forma lo es la vacuna scMAYV-E [39], porque puede prevenir la enfermedad producida por Mayaro. Recientemente, una vacuna peptídica ha sido propuesta contra CHIKV y MAYV, sin reactividad cruzada con otros arbovirus, a pesar de sus limitaciones, podría convertirse en una vacuna segura y efectiva en el futuro [40].

Tratamiento

Se desconoce sobre un tratamiento definitivo actualmente, y por ello se recomienda controlar las manifestaciones clínicas, manejo de la temperatura con medios físicos, uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y la hidratación oral. Pese a esto, se ha reportado el uso de drogas antivirales tales como los derivados de tienopiridina [41], con baja cito-

toxicidad y buena biodisponibilidad, además de la epicatequina [42].

Perspectivas Futuras

Un estudio reciente en Colombia, publicó un análisis exploratorio biomatemático [43], donde simularon la dinámica de MAYV en función del ciclo de vida del vector *Aedes aegypti* y estimaron las potenciales consecuencias en el territorio nacional, y encontraron que la tasa de vida y desarrollo del vector varía entre distintas regiones, encontrándose mayor riesgo en aquellas con temperaturas en los rangos de 23°C – 28°C, siendo Magdalena y Chocó las de mayor peligro [43]. Así mismo, estimaron el proceso de migración pasiva del agente a través del flujo de transporte en distintas zonas del país; Antioquia, Santander, Norte de Santander, Cesar, Valle del Cauca y Chocó fueron potenciales puntos de distribución de MAYV [43]. En este orden de ideas, la probabilidad de que se presente una epidemia por MAYV en el futuro cercano, aunque dependa de ciertas condiciones, sigue siendo alta.

Conclusión

A consecuencia de la presencia de hospederos, vectores y factores de riesgo del mayaro virus en Colombia, además de la potencial amenaza de una epidemia por el ambiente tropical, es necesario aumentar las investigaciones sobre este posible agente hostil para determinar datos epidemiológicos precisos para determinar la presencia o no de MAYV en el país. Adicionalmente, hay que considerar la complejidad del diagnóstico y el tratamiento, toda vez que existen muchas arbovirosis similares que dificultan el análisis clínico a la hora de examinar diagnósticos diferenciales, especialmente en la región Caribe, como el zika, dengue y chikungunya. Ante esta problemática, se realiza esta redacción científica, con el objetivo de hacer un llamado de alerta, puesto que el mayaro virus puede ser una posible causa de afectación de la salud pública colombiana.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Fuentes de financiación: el artículo fue financiado por los autores.

Literatura citada

1. Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Rodríguez Y, Pacheco Y, Anaya JM, Ramírez-Santana C. **Mayaro: an emerging viral threat?** *Emerg Microbes Infect.* 2018; 7(1):1-11. DOI: 10.1038/s41426-018-0163-5
2. Cardona-Ospina JA, Villamil-Gómez WE, Jimenez-Canizales CE, Castañeda-Hernandez DM, Rodríguez-Morales AJ. **Estimating the burden of disease and the economic cost attributable to chikungunya, Colombia, 2014.** *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2015; 109(12):793-802. DOI: 10.1093/trstmh/trv094
3. Pacheco O, Beltrán M, Nelson CA, Valencia D, Tolosa N, Farr SL, et al. **Zika Virus Disease in Colombia - Preliminary Report.** *N Engl J Med.* 2020; 383(6):1-10. DOI: 10.1056/NEJMoa1604037
4. Llagonne-Barets M, Icard V, Leparct-Goffart I, Prat C, Perpoint T, André P, et al. **A case of Mayaro virus infection imported from French Guiana.** *J Clin Virol.* 2016;77:66–68. DOI: 10.1016/j.jcv.2016.02.013
5. Receveur MC, Grandadam M, Pistone T, Malvy D. **Infection with Mayaro virus in a French traveller returning from the Amazon region, Brazil, January, 2010.** *Euro Surveill.* 2010; 15(18):1-4. DOI: 10.3201/eid1804.111717
6. Theilacker C, Held J, Allering L, Emmerich P, Schmidt-Chanasit J, Kern WV, et al. **Prolonged polyarthralgia in a German traveller with Mayaro virus infection without inflammatory correlates.** *BMC Infect Dis.* 2013; 13:1-4. DOI: 10.1186/1471-2334-13-369
7. Instituto Nacional de Salud. **Comportamiento de las arbovirosis a periodo epidemiológico IX de 2018. Colombia: 2018.** Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2018%20Bolet%C3%ADn%20epidemiol%C3%B3gico%20semana%2039.pdf>
8. Arredondo AE, Guerrero G, de Quezada F, Santana O. **Presencia y diseminación del Dengue, Chikungunya y otras arbovirosis en las Américas.** *Rev Med Electrón.* 2019; 41(2):423-434. ID: biblio-1004278

9. Rodríguez AJ, Anaya JM. **Impact of emerging arthritogenic arboviruses in Colombia and Latin America.** *Rev Colomb Reumatol.* 2016; 23(3):145-147. DOI: 10.1016/j.rcreu.2016.08.001
10. Esposito DL, Lopes- da Fonseca BA. **Will Mayaro virus be responsible for the next outbreak of an arthropod-borne virus in Brazil?** *Braz J Infect Dis.* 2017; 21(5):540-544. DOI: 10.1016/j.bjid.2017.06.002
11. Lednicky J, Beau VM, Elbadry M, Loeb J, Telisma T, Chavannes S, et al. **Mayaro Virus in Child with Acute Febrile Illness, Haiti, 2015.** *Emerg Infect Dis.* 2016; 22(11):2000-2002. DOI: 10.3201/eid2211.161015
12. Anderson CR, Downs WG, Wattley GH, Ahin NW, Reese AA. **Mayaro virus: a new human disease agent.** *Am J Trop Med Hyg.* 1957; 6(6):1012-1016. DOI: 10.4269/ajtmh.1957.6.1012
13. Auguste AJ, Liria J, Forrester NL, Giambalvo D, Moncada M, Long KC, et al. **Evolutionary and Ecological Characterization of Mayaro Virus Strains Isolated during an Outbreak, Venezuela, 2010.** *Emerg Infect Dis.* 2015; 21(10):1742-1750. DOI: 10.3201/eid2110.141660
14. Lavergne A, de Thoisy B, Lacoste V, Pascalis H, Pouliquen JF, Mercier V, et al. **Mayaro virus: complete nucleotide sequence and phylogenetic relationships with other alphaviruses.** *Virus Res.* 2006 May; 117(2):283-90. DOI: 10.1016/j.virusres.2005.11.006
15. Mavian C, Rife BD, Dollar JJ, Cella E, Ciccozzi M, Prosperi MC, et al. **Emergence of recombinant Mayaro virus strains from the Amazon basin.** *Sci Rep.* 2017; 7(1):1-11. DOI: 10.1038/s41598-017-07152-5
16. Wiggins K, Eastmond B, Alto BW. **Transmission potential of Mayaro virus in Florida *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* mosquitoes.** *Med Vet Entomol.* 2018; 32(4):436-442. DOI: 10.1111/mve.12322
17. Muñoz M, Navarro JC. **Mayaro: un arbovirus re-emergente en Venezuela y Latinoamérica.** *Biomédica.* 2012; 32(2):286-302. DOI: 10.7705/biomedica.v32i2.647
18. Rey J, Lounibos P. **Ecología de *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*.** *Biomédica.* 2015;35:177-85. DOI: 10.7705/biomedica.v35i2.2514
19. Ganjian N, Riviere-Cinamond A. **Mayaro virus in Latin America and the Caribbean.** *Rev Panam Salud Publica.* 2020; 44:1-11. DOI: 10.26633/RPSP.2020.14
20. Blohm G, Elbadry MA, Mavian C, Stephenson C, Loeb J, White S, et al. **Mayaro as a Caribbean traveler: Evidence for multiple introductions and transmission of the virus into Haiti.** *Int J Infect Dis.* 2019; 87:151-153. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.07.031
21. Diagne CT, Bengue M, Choumet V, Hamel R, Pompon J, Missé D. **Mayaro Virus Pathogenesis and Transmission Mechanisms.** *Pathogens.* 2020; 9(9):1-23. DOI: 10.3390/pathogens9090738
22. Bogoch I, Brady OJ, Kraemer M, German M, Creatore M, Brent S, et al. **Potential for Zika virus introduction and transmission in resource-limited countries in Africa and the Asia-Pacific region: A modelling study.** *Lancet Infect. Dis.* 2016; 16:1237-1245. DOI:10.1016/S1473-3099(16)30270-5
23. Sun J, Wu D. **Mayaro virus, a regional or global threat?** *Travel Med Infect Dis.* 2019; 32:1-1. DOI: 10.1016/j.tmaid.2019.07.018
24. Mackay IM, Arden KE. **Mayaro virus: a forest virus primed for a trip to the city.** *Microbes Infect.* 2016; 18(12):724-734. DOI: 10.1016/j.micinf.2016.10.007
25. Napoleão-Pego P, Pinto-Gomes L, Provance DW, De-Simone SG. **Mayaro virus disease.** *J Hum Virol Retrovirol.* 2014; 1(3):1-11. DOI: 10.15406/jhvr.2014.01.00018
26. Junt T, Heraud J, Lelarge J, Labeau B, Talarmin A. **Determination of natural versus laboratory human infection.** *Epidemiol Infect.* 1999;123:511-13. DOI:10.1017/s0950268899003180
27. Santiago FW, Halsey ES, Siles C, Vilcarrromero S, Guevara C, Silvas JA, et al. **Long-Term arthralgia after Mayaro virus infection correlates with sustained pro-inflammatory cytokine response.** *PLoS Negl Trop Dis.* 2015; 9(10):1-14. DOI:10.1371/journal.pntd.0004104
28. Paniz AE, Rodriguez AJ, Blohm G, Marquez M, Villamil WE. **ChikDenMaZika Syndrome: the challenge of diagnosing arboviral infections in the midst of concurrent epidemics.** *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2016; 15(1):42. DOI: 10.1186/s12941-016-0157-x
29. Wang E, Paessler S, Aguilar PV, Carrara AS, Ni H, Greene IP, et al. **Reverse transcription-PCR-enzyme-linked immunosorbent assay for rapid detection and differentiation of alphavirus infections.** *J Clin Microbiol.* 2006; 44(11):4000-4008. DOI: 10.1128/JCM.00175-06
30. Halsey ES, Siles C, Guevara C, Vilcarrromero S, Jhonston EJ, Ramal C, et al. **Mayaro virus infection, Amazon Basin region, Peru, 2010–2013.** *Emerg Infect Dis.* 2013; 19(11):1839–1842. DOI: 10.3201/eid1911.130777

31. Bronzoni RV, Moreli ML, Cruz AC, Figueiredo LT. **Multiplex nested PCR for Brazilian Alphavirus diagnosis.** *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2004; 98(8):456-461. DOI: 10.1016/j.trstmh.2003.09.002
32. Naveca FG, Nascimento VAD, Souza VC, Nunes BTD, Rodrigues DSG, Vasconcelos PF. **Multiplexed reverse transcription real-time polymerase chain reaction for simultaneous detection of Mayaro, Oropouche, and Oropouche-like viruses.** *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2017; 112(7):510-513. DOI: 10.1590/0074-02760160062
33. Waggoner JJ, Rojas A, Mohamed-Hadley A, Arévalo-de Guillén Y, Pinsky BA. **Real-time RT-PCR for Mayaro virus detection in plasma and urine.** *J Clin Virol.* 2018; 98:1-4. DOI: 10.1016/j.jcv.2017.11.006
34. Powers A, Aguilar P, Chandler L, Brault A, Meakins T, Watts D, et al. **Genetic relationships among Mayaro and Una viruses suggest distinct patterns of transmission.** *Am J Trop Med Hyg.* 2006;75:461-9. DOI: 10.4269/ajtmh.2006.75.461
35. Aguilar MA, Del Valle J, Silva W, Gil T, Levy S, Bazán J, et al. **An emerging public health threat: Mayaro virus increases its distribution in Peru.** *Int J Infect Dis.* 2020; 92:253-258. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.01.024
36. Sakkas H BP, Franks A, Papadopoulou C. **Oropouche fever: A review.** *Viruses.* 2018; 10(4):1-16.
37. Weise WJ, Hermance ME, Forrester N, Adams AP, Langsjoen R, Gorchakov R, et al. **A novel live-attenuated vaccine candidate for mayaro fever.** *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8(8):1-9. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002969
38. Leparc-Goffart I, Nougairède A, Cassadou S, Prat C, de Lamballerie X. **Chikungunya in the Americas.** *Lancet.* 2014; 383(9916):514-514. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60185-9
39. Choi H, Kudchodkar SB, Reuschel EL, Asija K, Borole P, Ho M, et al. **Protective immunity by an engineered DNA vaccine for Mayaro virus.** *PLoS Negl Trop Dis.* 2019; 13(2):1-21. DOI: 10.1371/journal.pntd.0007042
40. Hoque H, Islam R, Ghosh S, Rahaman MM, Jewel NA, Miah MA. **Implementation of in silico methods to predict common epitopes for vaccine development against Chikungunya and Mayaro viruses.** *Heliyon.* 2021; 7(3):1-11. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e06396
41. Amorim R, de Meneses MDF, Borges JC, da Silva Pinheiro LC, Caldas LA, Aires L, et al. **Thieno[2,3-b]pyridine derivatives: a new class of antiviral drugs against Mayaro virus.** *Arch Virol.* 2017; 162(6):1577-1587. DOI: 10.1007/s00705-017-3261-0
42. Ferreira PG, Ferraz AC, Figueiredo JE, Lima CF, Rodrigues VG, Taranto AG, et al. **Detection of the antiviral activity of epicatechin isolated from *Salacia crassifolia* (Celastraceae) against Mayaro virus based on protein C homology modelling and virtual screening.** *Arch Virol.* 2018; 163(6):1567-1576. DOI: 10.1007/s00705-018-3774-1
43. Valencia-Marín BS, Duarte-Gandica I, Aguirre-Obando OA. **The Mayaro virus and its potential epidemiological consequences in Colombia: an exploratory biomathematics analysis.** *Parasit Vectors.* 2020; 13(1):1-16. DOI: 10.1186/s13071-020-04354-1

