

La emergencia de la fiebre del Oropouche en las Américas: desafíos y riesgos

Paula Elena Bergero¹, Mahia Mariel Ayala²

¹Instituto de Investigaciones Fisicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA). Universidad Nacional de La Plata y CONICET. Argentina.

²Centro de Estudios Parasitológicos y de Vectores (CEPAVE). CONICET y Universidad Nacional de La Plata. Argentina.

Resumen

En febrero de 2024, ante los numerosos casos reportados en la región de las Américas, especialmente en Brasil, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha proclamado alerta epidemiológica por enfermedad por virus *Oropouche* (OROV). Se trata de un virus de Ácido Ribonucleico (ARN), perteneciente al género *Orthobunyavirus*, agente etiológico de la enfermedad febril en humanos llamada Fiebre de *Oropouche*. Causa epidemias a gran escala en las Américas, ocupando el segundo lugar después del dengue en casos de síndrome febril. La enfermedad exhibe un ciclo silvestre, con animales sirviendo como reservorios y mosquitos como vectores, y un ciclo urbano, con humanos como hospedadores principales. Los cambios tanto ambientales (climáticos y de uso de la tierra) como de movilidad humana amplifican los riesgos de transmisión, impactando fuertemente sobre la dinámica de la enfermedad, requiriendo un abordaje multidisciplinar en el marco de Una Salud.

Palabras clave:

OROV. Zoonosis. Arbovirosis.
Culicoides.

The emergence of Oropouche Fever in the Americas: Challenges and Risk

Summary

In February 2024, in response to the numerous cases reported in the Americas region, especially in Brazil, the Pan American Health Organization (PAHO) declared an epidemiological alert for Oropouche virus (OROV) disease. OROV is an RNA virus belonging to the *Orthobunyavirus* genus and is the etiological agent of the febrile illness in humans known as Oropouche Fever. It causes large-scale epidemics in the Americas, ranking second only to dengue in cases of febrile syndrome. The disease exhibits a sylvatic cycle, with animals serving as reservoirs and mosquitoes as vectors, and an urban cycle, with humans as the main hosts. Environmental changes (both climatic and land use) and human mobility amplify the risks of transmission, significantly impacting the disease dynamics and necessitating an interdisciplinary approach within the One Health framework.

Key words:

OROV. Zoonosis. Arbovirosis.
Culicoides.

Correspondencia: Paula Elena Bergero
E-mail: paula_b@inifta.unlp.edu.ar

Introducción

El virus de Oropouche (OROV) es un virus de ácido ribonucleico (ARN) perteneciente al género *Orthobunyavirus* de la familia *Bunyaviridae*, causante de la Fiebre del Oropouche. Se trata de una enfermedad febril asociada frecuentemente con cefalea, mareos, debilidad, mialgias, y artralgias, y si bien no se han confirmado muertes asociadas con OROV, ocasionalmente se han reportado casos de pacientes con compromiso del sistema nervioso central (meningitis) y signos de sangrado espontáneo.

En los últimos años, el OROV ha generado numerosos brotes en comunidades urbanas y selváticas de varios países de la región de las Américas, y según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), es uno de los arbovirus con potencial de reemerger¹. El riesgo de brotes es especialmente alto para algunas zonas de Brasil, Perú, Ecuador, Colombia, Venezuela, Panamá, México, y Bolivia^{2,3}.

De hecho, en febrero de 2024, ante los numerosos casos reportados en la región de las Américas, particularmente en la Amazonia, la OPS ha proclamado Alerta epidemiológica por enfermedad por virus Oropouche⁴. Únicamente en Brasil, el Ministerio de Salud informó 5.102 casos en mayo de este año⁵.

La fiebre del Oropouche es considerada una enfermedad infecciosa desatendida ya que muchos de los aspectos relacionados con su circulación y patogénesis no han sido completamente esclarecidos⁵. Además, su sintomatología es similar a otras arbovirosis febriles como el Dengue, Zika, Chikungunya, y la fiebre de Mayaro lo que dificulta su diagnóstico⁶.

Por tratarse de una enfermedad emergente, la detección de una muestra positiva y confirmación de un caso de fiebre del Oropouche debe notificarse según el Reglamento Sanitario Internacional, sin embargo, la falta de métodos de diagnóstico adecuados en centros de salud dificulta la correcta notificación epidemiológica, especialmente en regiones endémicas⁶.

Historia

El primer aislamiento del virus Oropouche (OROV) en humanos se llevó a cabo en 1955, a partir del suero de trabajadores rurales del poblado de Vega del Oropouche en Trinidad y Tobago que presentaban síntomas de fiebre y artralgia. Asimismo, fue aislado de mosquitos recolectados durante el brote.

Desde su identificación, más de medio centenar de brotes de fiebre del Oropouche han sido detectados en las Américas, particularmente en Brasil, Perú, Colombia, Guayana Francesa, Ecuador, Argentina, Bolivia, Trinidad y Panamá^{7,8}. Sin embargo, el incremento en la frecuencia de aparición de brotes está siendo acompañado además por la expansión geográfica de los mismos, lo que contribuye a la creciente preocupación por el riesgo que esto representa para la salud pública^{9,10} (Figura 1).

Figura 1. Incremento en número de brotes y expansión geográfica de la fiebre del Oropouche.

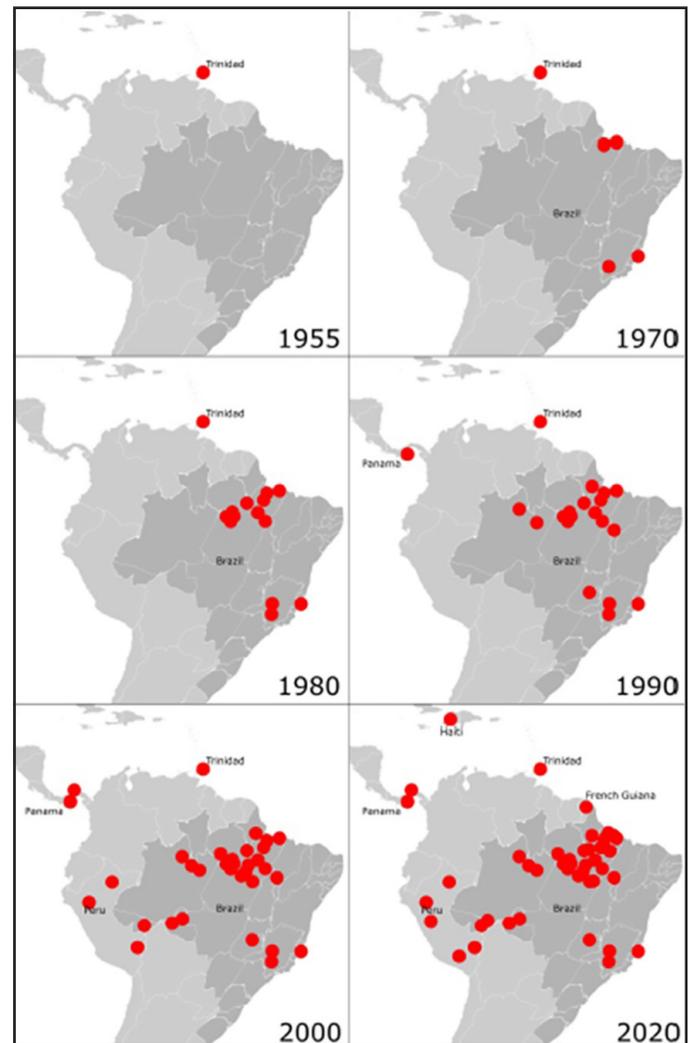


Imagen tomada de Files, et al.¹⁰ disponible bajo la licencia CC BY 4.0.

Presentación

El OROV causa una enfermedad febril aguda, de inicio súbito, que suele estar acompañada de dolor de cabeza, artralgia, mialgia, fotofobia y otras manifestaciones sistémicas. Tiene un período de incubación de 4 a 8 días y la fase aguda perdura entre 5 a 7 días¹¹. Aproximadamente el 60% de todos los pacientes experimentan una o más recurrencias en la primera o segunda semana después de que desaparecen las manifestaciones de la fase aguda de la enfermedad. La convalecencia puede prolongarse por semanas¹².

Durante la fase aguda de la enfermedad, el material genético del virus (ARN) puede detectarse en muestras de suero mediante RT-PCR. En casos de meningitis aséptica, el ARN también puede encontrarse en el líquido cefalorraquídeo. El aislamiento viral se utiliza para investigación y caracterización, mientras que

los métodos serológicos, aunque limitados, pueden detectar anticuerpos a partir del quinto día de síntomas; sin embargo, la OPS recomienda priorizar los métodos moleculares siempre que sea posible⁴.

Se trata de una enfermedad subdiagnosticada, y en el contexto de circulación de dengue y otras enfermedades transmitidas por vectores, la confirmación de los casos requiere diagnóstico laboratorial. Durante el mayor brote documentado, a fines de la década de 1970, se estimaron más de 100.000 casos, aunque el verdadero impacto no está claro debido a la falta de estudios poblacionales. Según una investigación reciente realizada en Colombia, el virus Oropouche es responsable de hasta un 16% de los casos de síndrome febril indiferenciado¹³.

Se ha sugerido que el mayor tiempo de permanencia al aire libre, la inmadurez inmunológica y las características fisiológicas señalan a la infancia como la edad en mayor riesgo de morbilidad y mortalidad en el caso de enfermedades zoonóticas emergentes¹⁴. En el caso de la fiebre Oropouche, algunos estudios sugieren que efectivamente los grupos etarios más bajos podrían ser más afectados. Por ejemplo, en el brote de 2006 en Brasil, más del 60% de los casos ocurrió en menores de 14 años, mientras que, en el brote de 2016 en Perú, más del 50% ocurrió en menores de 17^{15,16}. Por el contrario, en el año 2024 la mayoría de los casos en Brasil han sido diagnosticados en personas de entre 20 y 29 años, y los otros grupos de edad más afectados son de 30 a 39 y 40 a 49 años⁵.

Romero Alvarez *et al.* (2023)² revelaron que entre 2 y 5 millones de personas podrían estar en riesgo de exposición al OROV en toda América y que futuros brotes podrían estar relacionados con la pérdida de vegetación en la región.

La única manera de prevenir exitosamente nuevas infecciones es evitar el contacto entre vectores y humanos ya que no existe actualmente un tratamiento específico ni hay vacuna disponible.

El ciclo de circulación de la enfermedad y características del vector

En la región Neotropical, *Culicoides paraensis* (Goeldi) está implicado en la transmisión de este virus¹⁷⁻¹⁹. Aunque también presenta un ciclo selvático, cuyos reservorios son animales silvestres no completamente identificados (posiblemente primates, perezosos y artrópodos) y sus vectores son algunas especies de mosquitos como *Aedes serratus* y *Coquillettidia venezuelensis*, los brotes epidémicos ocurren principalmente en zonas urbanas donde la población de *C. paraensis* ocurren en grandes densidades^{17,20}. La circulación de personas, especialmente trabajadores rurales que se infectan en áreas naturales, sería el mecanismo que mantiene el vínculo entre los ciclos selváticos y urbanos²¹,

cuando los humanos invaden el bosque, se infectan y regresan a las áreas urbanas durante el período virémico, siendo la sangre de un paciente infectiva para *C. paraensis* durante los primeros 3 a 4 días desde el inicio de los síntomas, en la fase aguda de la enfermedad. Por otro lado, Pinheiro *et al.*, 1981²² demostraron en laboratorio la capacidad de *C. paraensis* para transmitir el virus a hámsteres después de 5 o más días alimentándose de sangre de pacientes virémicos.

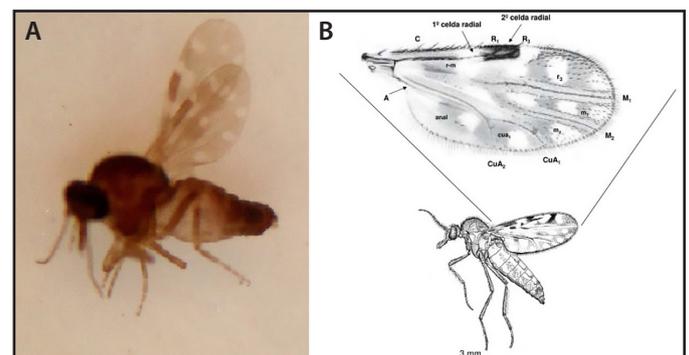
Culicoides paraensis está ampliamente distribuido en áreas tropicales y subtropicales de las Américas, tiene sus sitios de cría generalmente en zonas húmedas, con densa vegetación, pueden criar en lodo u hojarasca depositada en el suelo o en huecos de árboles¹⁹. Es miembro de *C. paraensis group* en el Subgénero *Hae-matomyidium* Goeldi de la familia *Ceratopogonidae*. Como todos los *Culicoides* adultos es de pequeño tamaño, mide entre 1,5 y 3 mm de longitud, siendo su cuerpo delgado a moderadamente robusto. Son diurnos con picos de actividad durante las mañanas y al atardecer y sus picaduras suelen ser irritantes y dolorosas, provocando lesiones dérmicas y alergias¹⁷.

Es muy particular en el género *Culicoides* la morfología de sus alas, que disponen de nervaduras y celdas características y suelen presentar manchas cuya forma y disposición son útiles para clasificarlos a nivel de especie²³. Las alas de *C. paraensis* tienen áreas claras bien definidas, la celda m₁ tiene 3 áreas claras, la segunda celda radial se encuentra enteramente en un área oscura y la nervadura M₂ es generalmente oscura en su ápice y no presenta un área clara que atraviesa su porción media (Figura 2).

Determinantes ambientales

La fiebre del Oropouche tiene un comportamiento estacional, marcado por el ciclo de vida del vector. A su vez, las variables

Figura 2. (A) Fotografía de una hembra de *Culicoides* spp; (B) Dibujo de un *Culicoides* y el detalle del ala de una hembra de *C. paraensis* mostrando sus nervaduras y celdas.



Los nombres de las nervaduras se escriben en mayúsculas, siendo C (Costa), R3 (Radial 3), CuA 1-2 (Cubital Anal 1 y 2) y A (Anal), y las celdas en minúsculas, se observan 2 celdas radiales (1ª y 2ª) y las celdas r3, m1 y m2 y cua1 y celda anal. A) Autoría de Ayala MM. B) tomado de Ronderos, *et al.*²³, disponible bajo la licencia CC BY 4.0. y modificada por Ayala MM.

climáticas influyen en el desarrollo y comportamiento de los vectores.

Así, cuanto más cálido sea el clima, más corto será el ciclo vital y mayor será el número de generaciones que se pueden producir en una temporada, provocando la presencia de un mayor número de ejemplares adultos que pueden transmitir patógenos. Cuando la temperatura es adecuada, las precipitaciones pueden afectar indirectamente el desarrollo de las formas inmaduras de *Culicoides* mediante la provisión de más o mejores sitios de cría, lo que permite el desarrollo exitoso de un mayor número de larvas²⁴.

Particularmente, la temperatura y la humedad del suelo afectan la capacidad de carga del ambiente respecto del vector^{21,25-29}. En general, dentro de ciertos rangos, la abundancia aumenta con la temperatura y el máximo se relaciona con las épocas de lluvias, donde el contenido de agua del suelo modifica el hábitat larvario.

El clima puede influir en gran medida en el tamaño de una población adulta de *Culicoides* y, por tanto, en el potencial de transmisión viral, esto se debe a que la temperatura, hora del día, velocidad del viento, humedad del ambiente, movimiento y densidad de los huéspedes, tipo de hábitat, etc., son los principales factores que afectan el vuelo y el inicio de la alimentación de las hembras.

Enfoque Una Salud

Este abordaje integral y unificador tiene por objetivo equilibrar y optimizar la salud de las personas, los animales y los ecosistemas. Utiliza los vínculos estrechos e interdependientes que existen entre estos campos para establecer nuevos métodos de vigilancia y control de enfermedades³⁰.

En el caso de la Fiebre de Oropouche, éste enfoque es sumamente importante para comprender la enfermedad y sugerir posibles factores ambientales, socioeconómicos y demográficos que influyen en la predicción, detección y distribución de casos de OROV³¹⁻³³. De esta manera, diferentes disciplinas pueden proporcionar juntas nuevos métodos y herramientas para la investigación e implementación de mecanismos de vigilancia integrada.

En la medida que aumenta la deforestación y se generan nuevas plantaciones de banana, cacao u otras frutas aumentan también la migración de las personas por trabajo y las oportunidades de intromisión del virus al ciclo urbano. Además, se establecen sitios propicios para el desarrollo de los vectores, ya que las larvas de *C. paraensis* se alimentan de materiales orgánicos en descomposición, como troncos de plátanos, cáscaras de frutos de cocoteros, así como de restos acumulados de árboles²⁴.

Se ha reportado mayor pérdida de vegetación en regiones de Perú que experimentaron brotes de Fiebre del Oropouche, en comparación con sitios libres de casos³⁰. Recientemente, modelos epidemiológicos espaciales de distribución de OROV también revelaron que la variación del paisaje, expresada como pérdida de vegetación, está relacionada con los brotes de OROV².

Debido al alto potencial epidémico de esta enfermedad, así como el hecho de que gran parte de la población que habita las regiones endémicas vive en estrecho contacto con el entorno que la rodea, se recomienda el uso del marco Una Salud para evaluar el impacto de este tipo de enfermedades zoonóticas³⁴.

Cambio climático. Desafíos y riesgos

El cambio climático se refiere a los cambios a largo plazo de las temperaturas y los patrones climáticos. En el último siglo la temperatura media global ha aumentado 0,5°C y si no se toman medidas para limitar emisiones de gases de efecto invernadero, las temperaturas podrían aumentar 2°C más para 2100²⁴. Además de los aumentos de temperatura, también se prevé que se produzcan cambios en las precipitaciones y en los patrones de viento.

La característica común de las enfermedades transmitidas por vectores es que la única manera de prevenir exitosamente nuevas infecciones es evitar el contacto entre vectores y humanos³⁵. Es por esto que para evaluar el impacto potencial del cambio climático sobre la transmisión de la Fiebre del OROV primero es esencial comprender cómo los factores climáticos (temperatura, precipitación y viento) afectan a la distribución, abundancia y la capacidad vectorial de los *Culicoides*.

Como todos los insectos, estos dípteros son organismos de sangre fría, y sus respuestas fisiológicas y poblacionales dependen fuertemente de la temperatura ambiental, particularmente para la reproducción, supervivencia y dispersión. Un incremento de la temperatura lleva potencialmente a una expansión en la distribución geográfica de un vector en áreas que hasta ese momento resultaban demasiado frías para sus requerimientos como especie. Un resultado similar se esperaría en los patógenos, donde aumentaría la tasa metabólica y se acortarían los períodos infectivos³⁵.

La duración del ciclo de vida depende de la especie y de las condiciones climáticas. En el caso de los adultos, la actividad de los jejenes y la tasa de picaduras es mayor cuando las condiciones son cálidas, húmedas y tranquilas sin viento. El aumento de la temperatura ambiental puede influir en el tamaño de la población adulta, provocando un mayor número de generaciones por año, puede provocar un aumento de la frecuencia de alimentación, lo cual es sumamente relevante ya que la transmisión del virus ocurre a través de las picaduras. Además, las altas temperaturas reducirían el tiempo necesario para el desarrollo de los huevos y puede afectar la proporción de *Culicoides* adultos capaces de transmitir el virus y aumentar su capacidad vectorial, además de influir en el tiempo de replicación del virus en los vectores²⁴.

Finalmente, cambios en la velocidad y dirección del viento pueden afectar la dispersión pasiva de los adultos y transportarlos a distancias considerables. El pequeño tamaño de los *Culicoides* favorece su dispersión hacia regiones previamente libres de enfermedades (Tabla 1)²⁴.

Tabla 1. Posible abordaje de la Fiebre del Oropouche desde el paradigma multidisciplinar Una Salud, destacando la interrelación entre salud humana, animal y del ecosistema.

Enfoque de Una Salud	Salud humana	Salud animal	Salud del ambiente
Vigilancia y detección temprana	<ul style="list-style-type: none"> – Monitoreo constante de casos humanos en áreas endémicas y con brotes de la enfermedad por parte de salud pública, hospitales y laboratorios. – Detección molecular (RT-PCR). – Coordinación entre sectores y niveles del gobierno para una respuesta rápida ante brotes. 	<ul style="list-style-type: none"> – Vigilancia de animales (especialmente monos) que pueden actuar como reservorios en el ciclo silvestre. – Monitoreo de infecciones en poblaciones de <i>Culicoides paraensis</i> y otros (posibles) vectores. 	<ul style="list-style-type: none"> – Evaluación de cambios en los ecosistemas que favorecen la proliferación de vectores (deforestación, cambio climático, etc.).
Prevención y Control de Vectores	<ul style="list-style-type: none"> – Implementación de programas de control de vectores (eliminación de posibles, fumigación, uso de mosquiteros, repelentes, etc.). 	<ul style="list-style-type: none"> – Control de poblaciones de vectores en áreas silvestres y periurbanas. – Reducción de sitios de cría de <i>Culicoides paraensis</i>, relevamiento de la presencia de estados inmaduros en zonas húmedas y vegetación densa. 	<ul style="list-style-type: none"> – Promoción de prácticas agrícolas y de gestión de residuos que reduzcan los posibles sitios de cría de los vectores. – Implementación de estrategias de manejo de agua para evitar la acumulación en suelos y favorecer el desarrollo de las larvas.
Educación Comunitaria	<ul style="list-style-type: none"> – Campañas de concienciación sobre la prevención de picaduras y la importancia de eliminar criaderos. – Educación sobre los síntomas y la necesidad de atención médica temprana. 	<ul style="list-style-type: none"> – Capacitación de veterinarios y profesionales de la salud en la identificación y manejo de casos. – Información sobre la importancia del control de vectores en áreas rurales y periurbanas. 	<ul style="list-style-type: none"> – Educación sobre la importancia de la conservación ambiental y prácticas sostenibles que reduzcan el riesgo de transmisión. – Sensibilización sobre la relación entre actividades humanas y la proliferación de vectores.
Estudio de la Enfermedad	<ul style="list-style-type: none"> – Estudios sobre la epidemiología del virus, identificación de factores de riesgo en poblaciones humanas. – Investigación sobre los ciclos de transmisión del virus. 	<ul style="list-style-type: none"> – Estudio de la dinámica de transmisión del virus entre reservorios animales y vectores. – Análisis de la biología de <i>Culicoides paraensis</i> y otros vectores en zonas de riesgo. 	<ul style="list-style-type: none"> – Impacto de la deforestación y la urbanización en la proliferación de vectores. – Alteración de la biodiversidad regional y su efecto en la dinámica de transmisión del virus.
Desarrollo de Intervenciones Médicas	<ul style="list-style-type: none"> – Desarrollo de diagnósticos rápidos, tratamientos efectivos y posibles vacunas. 	<ul style="list-style-type: none"> – Desarrollo de diagnósticos rápidos, tratamientos efectivos y posibles vacunas. 	<ul style="list-style-type: none"> – Adaptación de estrategias basadas en hallazgos científicos.

Material elaborado siguiendo los lineamientos propuestos por la Organización Mundial de la Salud para el manejo tripartito de zoonosis^{33,34}.

Comentarios finales

Históricamente, los brotes ocurren en la región amazónica, pero los territorios afectados se están expandiendo, y los brotes son más frecuentes. Varias causas se han señalado como probables. Algunas de las nuevas variantes generadas por reordenamiento genómico podrían exhibir mayor patogenicidad, la capacidad de replicación u otros cambios. En particular, investigaciones aún en curso surgieron que los numerosos brotes de fiebre del Oropouche ocurridos en la región de la Amazonia Brasileira desde 2022 hasta la actualidad se deben a una nueva variante³⁶.

Las perturbaciones antropogénicas, como la deforestación, la urbanización y la colonización de áreas nuevas, afectan la distribución del vector y la relación entre los ciclos urbano y silvestre. Además, el cambio climático afecta las temperaturas y los patrones de lluvia, alterando la dinámica poblacional del

vector e incrementando el riesgo potencial de transmisión de la enfermedad.

Si bien está demostrado que *C. paraensis* es un vector eficiente en la transmisión de este virus, no hay estudios actualizados sobre su distribución o estacionalidad en regiones endémicas de Oropouche, es imperioso abordar los aspectos biológicos más relevantes de esta especie en zonas afectadas para poder diseñar y establecer estrategias de control integradas en caso de la aparición de problemas sanitarios.

La complejidad de la situación de la fiebre del Oropouche en las Américas requiere claramente un abordaje interdisciplinar, en el marco de Una Salud, que aborde el diagnóstico, los determinantes relacionados a la biología de vectores y hospederos, y la actividad humana³⁷. En el contexto de emergencia de una enfermedad, el empleo de herramientas de la epidemiología matemática como el modelado de la propagación de las en-

fermedades infecciosas pueden aportar a la comprensión del problema³⁸. En particular, para establecer el rol de los diferentes mecanismos que influyen en la expansión y dinámica la fiebre del Oropouche, ofrecer estimaciones del riesgo y describir posibles escenarios de su evolución.

La falta de un diagnóstico exacto en hospitales y centros de salud dificulta la adecuada notificación epidemiológica, razón por la cual el número de casos es estimado y se considera inferior a lo que probablemente esté ocurriendo en la población, especialmente en la región amazónica endémica.

Agradecimientos

MMA es becaria posdoctoral del CONICET y PB es miembro de la Carrera de Investigador Científico de CONICET.

Addendum

Recientemente el 17 de Julio de 2024, debido a diversos hallazgos de laboratorio en Brasil en neonatos, la OPS publicó *Directrices para la Detección y Vigilancia de Oropouche en posibles casos de infección vertical, malformación congénita o muerte fetal*³⁹. El 25 de Julio, el Ministerio de salud de Brasil confirmó la muerte de dos mujeres menores de 30 años, sin comorbilidades, por fiebre de Oropouche, tratándose de los primeros casos mortales de la literatura.

Bibliografía

- Pereira RS, Colangelo JF, Souza PG, Carvalho LGFd, Nizer WSdC, Lima WG. Epidemiological aspects of the Oropouche virus (Orthobunyavirus) in South America: A systematic review. *Rev Colomb Cienc Quím Farm.* 2022;51(1):166-84.
- Romero-Alvarez D, Escobar LE, Auguste AJ, Del Valle SY, Manore CA. Transmission risk of Oropouche fever across the Americas. *Infect. Dis. Poverty.* 2023;12(1):47.
- Mendez-Andrade A, Ibanez-Bernal S. An updated catalogue of biting midges of the genus *Culicoides* Latreille, 1809 (Diptera, Ceratopogonidae) of Mexico and their known distribution by state. *ZooKeys.* 2023;1167:1-47.
- Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica: Oropouche en la Región de las Américas, 2 de febrero del 2024. Washington, D.C.: OPS/OMS; 2024. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-oropouche-region-americas-2-febrero-2024>
- Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica: Oropouche en la Región de las Américas, 9 de mayo del 2024. Washington, D.C.: OPS/OMS; 2024. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-oropouche-region-americas-9-mayo-2024>
- 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):1019-30.
- Sakkas H, Bozidis P, Franks A, Papadopoulou C. Oropouche Fever: A Review. *Viruses.* 2018;10(4):175.
- Romero-Alvarez D, Escobar LE. Emergent viruses in America: The case of Oropouche virus. *Int J Infect Dis.* 2018;73:98.
- Wesselmann KM, Postigo-Hidalgo I, Pezzi L, et al. Emergence of Oropouche fever in Latin America: a narrative review. *Lancet Infect Dis.* 2024;24(7):e439-e452.
- Files MA, Hansen CA, Herrera VC, Schindewolf C, Barrett ADT, Beasley DWC, Bourne N, Milligan GN. Baseline mapping of Oropouche virology, epidemiology, therapeutics, and vaccine research and development. *NPJ Vaccines.* 2022;7(1):38.
- Chiang JO, Azevedo RS, Justino MCA, Matos HJ, Cabeça HLS, Silva SP, Henriques DF, Silva EVP, Andrade GSS, Vasconcelos PF, Martins LC, Azevedo RSS. Neurological disease caused by Oropouche virus in northern Brazil: should it be included in the scope of clinical neurological diseases? *J Neurovirol.* 2021;27(4):626-30.
- Cherry JD HG, Kaplan SL, Hotez PJ, Steinbach WJ, eds. *Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases 7th ed.* Philadelphia: Elsevier, 2014.
- Ciuoderis 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.
- Chitre SD, Crews CM, Tessema MT, Plestyte-Butiene I, Coffee M, Richardson ET. The impact of anthropogenic climate change on pediatric viral diseases. *Pediatr Res.* 2024;95(2):496-507.
- Silva-Caso W, Aguilar-Luis MA, Palomares-Reyes C, 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.
- 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.
- Ronderos MM, Spinelli GR, Lager I, Díaz F. La importancia sanitaria de los jejenes del género *Culicoides* (Diptera: Ceratopogonidae) en la Argentina. *Entomol Vect.* 2003;10:601-12.
- Borkent A, Spinelli GR. Neotropical Ceratopogonidae (Diptera: Insecta). In: Adis J, Arias JR, Rueda-Delgado G, and KM. Wantzen (Eds.): *Aquatic Biodiversity in Latin American.* 2007; Vol. 4. Pensoft, Sofia-Moscow, 198 pp.
- Ayala MM, Diaz F, Spinelli GR, Micieli MV, Ronderos MM. Redescription of immature stages of *Culicoides paraensis* (Goeldi) (Diptera: Ceratopogonidae), vector of the Oropouche virus. *Zootaxa.* 2022;5205:249-64.
- Mellor PS, Boorman J, Baylis M. *Culicoides* Biting Midges: Their Role as Arbovirus Vectors. *Annu. Rev. Entomol.* 2000;45:307-40.
- Feitoza LHM, de Carvalho LPC, da Silva LR, et al. Influence of meteorological and seasonal parameters on the activity of *Culicoides paraensis* (Diptera: Ceratopogonidae), an annoying anthropophilic biting midge and putative vector of Oropouche Virus in Rondonia, Brazilian Amazon. *Acta tropica.* 2023;243:106928.
- Pinheiro FP, Hoch AL, Gomes ML, Roberts DR. Oropouche virus. IV. Laboratory transmission by *Culicoides paraensis*. *Am J Trop Med Hyg.* 1981;30:172-6.

23. Ronderos MM, Spinelli GR, Diaz F. Ceratopogonidae (Diptera: Culicomorpha) species from Argentina. [fecha de acceso: junio/2024]. Disponible en: <https://biodar.unlp.edu.ar/ceratopogonidae/>
24. Wittmann EJ, Baylis M. Climate change: effects on Culicoides-transmitted viruses and implications for the UK. *Vet J.* 2000;160(2):107-117.
25. Quaglia AI, Blosser EM, McGregor BL, Runkel AE 4th, Sloyer KE, Erram D, Wisely SM, Burkett-Cadena ND. Tracking Community Timing: Pattern and Determinants of Seasonality in *Culicoides* (Diptera: Ceratopogonidae) in Northern Florida. *Viruses.* 2020;12(9):931.
26. Aybar CA, Juri MJ, De Grosso MS and Spinelli GR. Species diversity and seasonal abundance of *Culicoides* biting midges in northwestern Argentina. *Med Vet Entomol.* 2010;24:95-8.
27. Aybar CA, Juri MJ, Santana M, de Grosso MS and Spinelli GR. The spatio-temporal distribution patterns of biting midges of the genus *Culicoides* in Salta province, Argentina. *J. Insect Sci.* 2012;12:145.
28. Ewing DA, Cobbold CA, Purse BV, Nunn MA and White SM. Modelling the effect of temperature on the seasonal population dynamics of temperate mosquitoes. *J.Theor. Biol.* 2016;400:65-79.
29. Hoch AL, Roberts DR and Pinheiro FP. Host-seeking behavior and seasonal abundance of *Culicoides paraensis* (Diptera: Ceratopogonidae) in Brazil. *J Am Mosq Control Assoc.* 1990;6:110-4.
30. WHO – World Health Organization. Organización Mundial de la Salud. 2023; Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/one-health>
31. Manrique-Saide P. Hacia el abordaje integral de las enfermedades transmitidas por vectores en el sur de México. *Salud Pública de México.* 2023;65:109-11.
32. Romero-Alvarez D and Escobar LE. Vegetation loss and the 2016 Oropouche fever outbreak in Peru. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2017;112:292-8.
33. Cediel Becerra NM, Machado DF, Pineda J, Cartín-Rojas A, Aguirre F. Crisis climática y Una Salud en Iberoamérica. *Rev Med Vet.* 2023;(46).
34. Sciancalepore S, Schneider MC, Kim J, Galan DI, Riviere-Cinnamond A. Presence and Multi-Species Spatial Distribution of Oropouche Virus in Brazil within the One Health Framework. *Trop Med Infect Dis.* 2022;7(6):111.
35. Gorla DE. Cambio climático y enfermedades transmitidas por vectores. *Medicina (Buenos Aires).* 2021;81:432-37.
36. Gomes Naveca F, Souza V, Nascimento V, Silva D, Nascimento F, Mejía M, et al. Emergence of a novel reassortant Oropouche virus drives persistent outbreaks in the Brazilian Amazon region from 2022 to 2024. *Virological.* 2024.
37. López Codina D. Conceptos y herramientas de epidemiología matemática para analizar la pandemia de COVID-19. *Enfermedades Emergentes.* 2020;19:137-43.
38. Bergero P, Guisoni N. Modelo matemático de coinfección del Dengue y COVID-19 una primera aproximación. *Rev. Arg. Salud Pública.* 2021;13:e29.
39. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Directrices para la Detección y Vigilancia de Oropouche en posibles casos de infección vertical, malformación congénita o muerte fetal, 17 de julio del 2024. Washington, D.C.: OPS/OMS; 2024. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/directrices-para-deteccion-vigilancia-oropouche-posibles-casos-infeccion-vertical>