



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

DENGUE: UNA ARBOVIROSIS EMERGENTE EN ESPAÑA

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2019

Autor: Iván Parra Rodríguez

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Lucrecia Acosta Soto

RESUMEN

El dengue es una enfermedad vírica transmitida a través de la picadura de los mosquitos hembras que se encuentran infectados por el arbovirus del género Flavivirus. Además, el principal reservorio del virus del dengue es el ser humano. Se estima que aproximadamente la mitad de la población mundial está en riesgo de infección por el virus, generando el 2,5% de muertes a nivel global.

El principal vector del dengue es *Aedes aegypti*, que en la actualidad en determinadas zonas del planeta está pasado a un segundo plano debido a la adaptación de un vector secundario, *Aedes albopictus*, conocido comúnmente como mosquito tigre.

El primer caso autóctono detectado por infección de dengue en el continente europeo fue en Albania en el año 1979 y no es hasta el 2010 que se detectan casos autóctonos en Francia también en Croacia, con la llegada de *Aedes albopictus* al continente y su asentamiento. Tras estos casos iniciales en Europa, el pasado año, 2018, en España se diagnosticaron seis casos autóctonos de dengue. De los seis casos cuatro de ellos poseen la misma secuencia genética, lo que hace pensar que el dengue puede emerger en España. La peculiaridad de estos casos se debe a que España reúne unas condiciones imprescindibles para que tenga lugar la circulación de dengue y, por lo tanto, la aparición de casos autóctonos, favorecidos por el vector secundario *Aedes albopictus*.

ÍNDICE.

1. INTRODUCCIÓN.....	4
1.1.EPIDEMIOLOGÍA MUNDIAL DEL DENGUE.....	4
1.3. VECTOR.....	8
1.4. FASES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD.....	11
1.5. DIAGNÓSTICO.....	13
1.6. TRATAMIENTO.....	14
1.7. VACUNACIÓN.....	14
1.8. PREVENCIÓN Y CONTROL.....	15
2. OBJETIVOS.....	16
3. METODOLOGÍA.....	16
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	17
4.1.DENGUE EN EUROPA.....	17
4.2 DENGUE EN ESPAÑA.....	26
5. CONCLUSIONES.....	33
6. BIBLIOGRAFÍA.....	34
7.ANEXOS.....	39

1. INTRODUCCIÓN.

El dengue es una enfermedad vírica transmitida mediante la picadura de los mosquitos hembras del género *Aedes* que se encuentran infectados por el arbovirus del género *Flavivirus* de la familia *Flaviviridae*. Esta familia comprende a varios virus que pueden afectar al ser humano como son: la fiebre amarilla, virus del Nilo Occidental, encefalitis japonesa y encefalitis vírica^{1,2}.

El principal reservorio del virus del dengue es el ser humano. La infección se da en climas tropicales y subtropicales del planeta, tanto en zonas urbanas como rurales. Las primeras epidemias conocidas datan entre 1779 y 1780 en: Asia, África y América del Norte. Después de la Segunda Guerra Mundial tuvo lugar una pandemia en el Sureste Asiático y desde entonces se ha propagado por el resto del mundo¹.

1.1. EPIDEMIOLOGÍA MUNDIAL DEL DENGUE.

El dengue se encuentra en 128 países, ubicados tanto en el trópico como el subtropico, siendo endémico en 100 de ellos³. El número de casos reales de dengue es desconocido ya que muchos de ellos no son notificados.

Antes de 1970, tan solo 9 países habían sufrido epidemias de dengue grave. En las últimas décadas ha incrementado el número de casos de dengue. Se estima que se producen 390 millones de infecciones por dengue cada año en el mundo (Intervalo de confianza al 95%: de 284 a 528 millones), de los cuales, 96 millones (IC 95%: 67 a 136 millones) se manifiestan clínicamente sea cual sea la gravedad⁴. Se estima que a nivel mundial ha aumentado 30 veces la incidencia de infecciones de dengue en las últimas cinco décadas, y la carga de infección global real puede ser tres veces la estimación original de la Organización Mundial de la Salud (OMS)(figura 1)⁴⁻⁷. Siendo la causa de muerte de aproximadamente el 2,5% de muertes al año a nivel global².

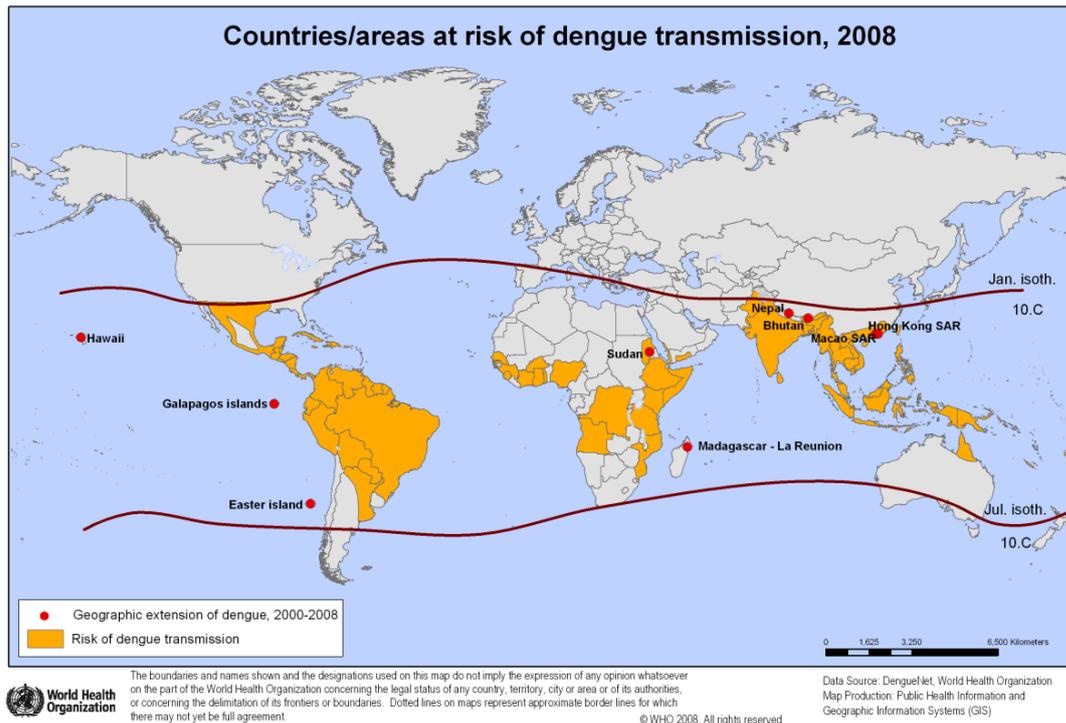


Figura 1. Países en riesgo por la transmisión de dengue en el año 2008 (Fuente: OMS)⁸.

Se estima que 3.900 millones de personas, de los 128 países endémicos, están en riesgo de infección por los virus del dengue. Lo que supone aproximadamente la mitad de la población mundial².

Esta situación se explica por la interacción de varios factores:

- 1) El crecimiento de la población incontrolada, sobre todo en países tropicales en vías de desarrollo.
- 2) El escaso control eficaz de las poblaciones de mosquitos en zonas endémicas.
- 3) El aumento de los viajes en avión, facilitando el transporte del virus entre países.

En los últimos años, ha aumentado la incidencia de dengue en Latinoamérica (figura 2) y han sido registradas epidemias tanto de dengue como de dengue hemorrágico (también conocido como dengue grave). Según la OMS, los casos de dengue se quintuplicaron en las Américas, dónde se notificaron más de 2.380.000 casos en 2016, y tan solo en Brasil hubo poco menos de 1.500.000

casos, es decir, cerca de tres veces más que en 2014. Asimismo, en la región se notificaron 1.032 muertes por dengue².

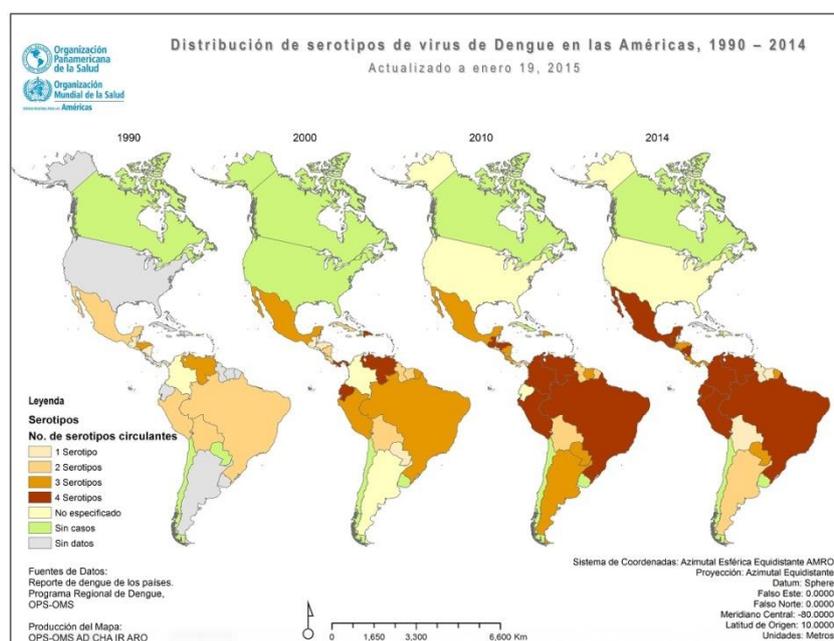


Figura 2. Incidencia de los serotipos de dengue en América del Sur de 1980 a 2014 (Fuente: OMS/OPS⁹).

Sobre la incidencia del dengue en África hay muy poca información y notificación, debido a la pobreza tanto de recursos médicos como diagnósticos en el continente a nivel general. El dengue es una enfermedad instaurada en el continente africano con una elevada presencia de anticuerpos en la población¹⁰. Entre los años 1960 y 2010, hubo un total de 22 países de africanos notificaron casos esporádicos o brotes de dengue y en otros 12 países de África se sabe de la existencia de dengue debido a casos importados mediante viajeros. Sin embargo, también se debe de tener en cuenta la cantidad de enfermedades con procesos febriles similares al dengue con los que se puede confundir¹¹.

En Asia comenzó a aumentar la incidencia en el año 1960, pero no fue hasta 1982 que tuvo lugar la primera manifestación en India. La mayor manifestación notificada actualmente ocurrió en Vietnam en 1987, durante el cual se notificaron alrededor de unos 370.000 casos¹¹.

No fue hasta el año 2000, cuando se comenzó a declarar con frecuencia brotes graves en Asia, con miles de casos notificados tanto de dengue como dengue hemorrágico con cientos de muertes. Siendo los países más

perjudicados: Bangladesh, India, Pakistán y Sri Lanka. Sin embargo, el dengue en el Sudeste Asiático está restringido por las variaciones estacionales, ya que las condiciones ideales para el vector se incrementan en el periodo monzónico (julio a septiembre)¹¹.

1.2. EL VIRUS.

En 1943, Ren Kimura y Susumu Hotta aislaron por primera vez el virus del dengue a partir de las muestras de sangre de enfermos tomadas durante la epidemia de dengue de 1943 en Nagasaki (Japón) y posteriormente, un año después, en 1944, de forma independiente, Albert B. Sabin y Walter Schlesinger también aislaron el virus. El virus aislado entonces es el que ahora se conoce como virus del dengue 1 (DENV-1)¹².

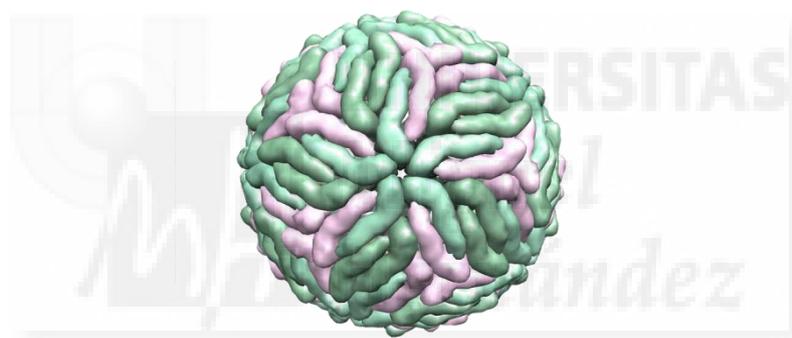


Figura 3. Imagen 3D del virus del dengue.

El virus del dengue (DEN-V, acrónimo oficial) pertenece al serocomplejo dengue, género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae*. Este serocomplejo está constituido por 4 serotipos designados de DENV-1 a DENV-4. Los cuatro serotipos circulan periódicamente en las zonas endémicas y, sin diferencia alguna, todos causan la enfermedad conocida como dengue¹³. No obstante, un quinto serotipo, DENV-5, fue aislado en octubre de 2013, este serotipo sigue el ciclo selvático a diferencia de resto de serotipos que siguen el ciclo humano¹⁴.

El DEN-V es un virus icosaedro de 50nm (figura 3 y 4), aproximadamente, formado por una membrana lipídica (obtenida de las células del huésped), en ella se insertan las proteínas de membrana y de envoltura. El interior del virus contiene el complejo riboproteico conformado por la proteína de la cápside y el

genoma viral que consiste en una única hebra de ARN de sentido positivo que codifica para un polipéptido único, que contiene tanto las proteínas estructurales, que harán parte de la partícula viral, como las proteínas no estructurales, que intervienen durante los procesos de ensamblaje y replicación del ARN genómico¹⁴.

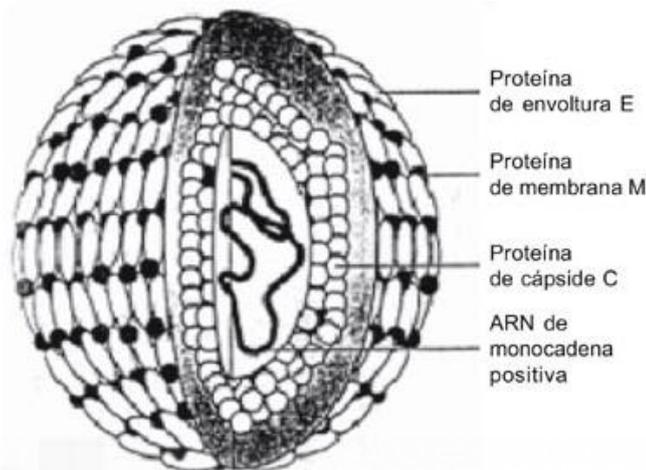


Figura 4. Esquema de la estructura del virus del dengue.

1.3. VECTOR.

El principal vector del DEN-V es un parásito hematófago, de la familia Culicidae, género *Aedes* y especie *Aedes aegypti*. Existen otros vectores secundarios como lo son: *Aedes albopictus*, *Aedes japonicus*, *Aedes scutellaris*, *Aedes africanus*, *Aedes luteocephalus*, *Aedes furcifer*, *Aedes taylori* y *Aedes vittatus*¹⁵. Esta especie se caracteriza por su preferencia por climas cálidos (de 15 a 40°C) y con niveles de precipitación pluvial moderados y altos, donde se generan condiciones ambientales favorables para su reproducción¹⁶. A diferencia de otros mosquitos, *Aedes aegypti* pica durante el día. Esta especie es más activa por aproximadamente las dos horas posteriores al amanecer y varias horas previas al atardecer, aunque también puede picar por la noche en zonas iluminadas. Esta especie de mosquito puede picar sin ser detectado porque se acerca por detrás y muerde las zonas de los tobillos y los codos^{6,17,26}.

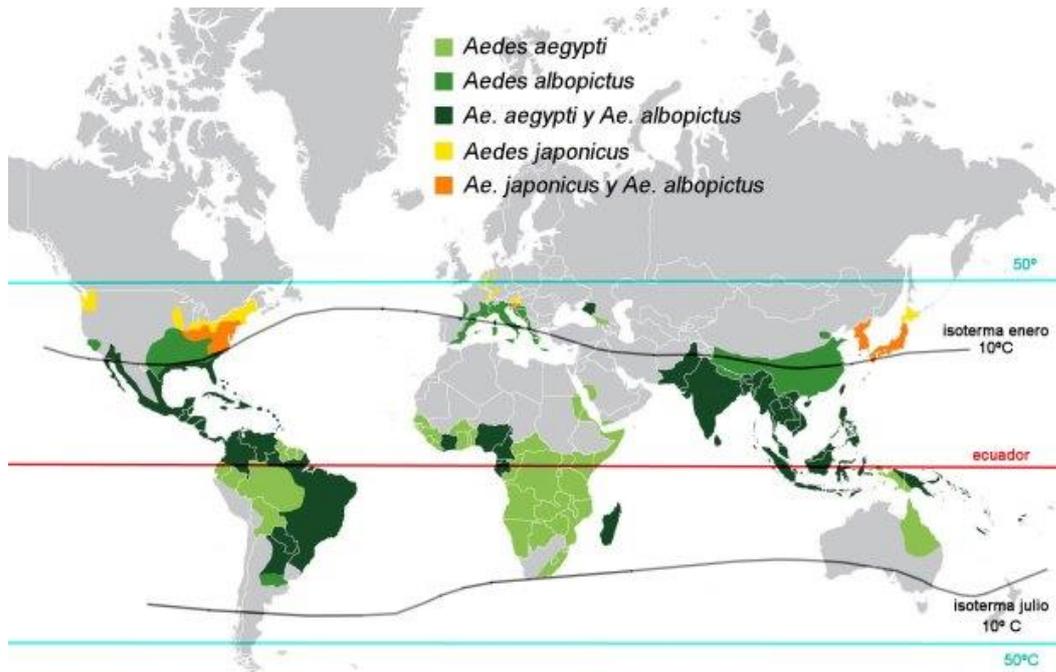


Figura 5. Distribución mundial de *Aedes aegypti*, *Ae albopictus* y *Ae japonicus* (Fuente: Desinsectador 2016¹⁸).

Se trata de un mosquito originariamente limnodendrónico lo que implica que sus estadios inmaduros se desarrollan en pequeños recipientes naturales como huecos de árboles, rocas e incluso hojas de plantas, como palmeras y similares¹⁹.

Ae aegypti al igual que otros mosquitos tienen un ciclo de vida complejo con cambios de forma, función y hábitat. Los mosquitos hembra depositan sus huevos en las paredes internas y húmedas de los recipientes que contienen agua (figura 6). Las larvas eclosionan (figura 7) cuando el agua inunda completamente los huevos. En los próximos días, estas larvas (figura 7) se alimentarán de microorganismos y materia orgánica en suspensión, desprendiéndose de sus pieles tres veces para crecer desde el primer hasta el cuarto estadio.

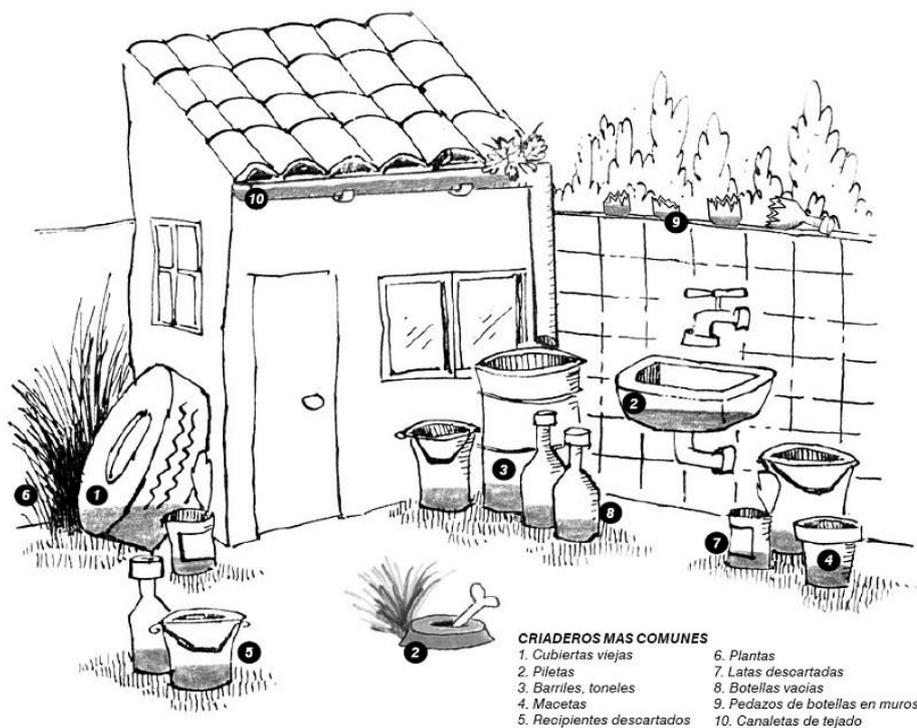


Figura 6. Posibles criaderos con agua de lluvia o de riego, donde los mosquitos *Aedes aegypti* y *Ae albopictus*, ponen sus huevos (Autor: G. Rossi, Conicet; W. Almirón, UNC).

Una vez que la larva haya adquirido suficiente tamaño en el cuarto estadio, tiene lugar la metamorfosis, transformando la larva en una pupa (figura 7). Las pupas no se alimentan, tan solo cambian de forma hasta que se forma el cuerpo del adulto, el mosquito. Tras ello, el mosquito adulto emerge de la pupa. Todo el ciclo biológico dura entre 10 y 14 días a temperatura ambiente. Por lo que hay una fase acuática (larvas, pupas) y una fase terrestre (huevos, adultos)²⁰. De ahí, que sea muy común la presencia de *Ae aegypti* en zonas en las que el agua se encuentra estancada.

Por otro lado, respecto a la alimentación de mosquito machos y hembra, estos se alimentan de néctar de plantas, y, sin embargo, el mosquito hembra necesita sangre para producir los huevos. Los huevos poseen la capacidad de sobrevivir y resistir a climas cálidos y secos durante largos períodos de tiempo, debido a que estos mosquitos son muy activos durante el día permite que los huevos puedan ser propagados fácilmente a nuevas ubicaciones. Los recipientes de agua artificiales y naturales más comunes son: macetas,

neumáticos desechados, jarrones, cubos, latas, canalones de lluvia obstruidos, fuentes, bebederos para mascotas etc¹⁷.

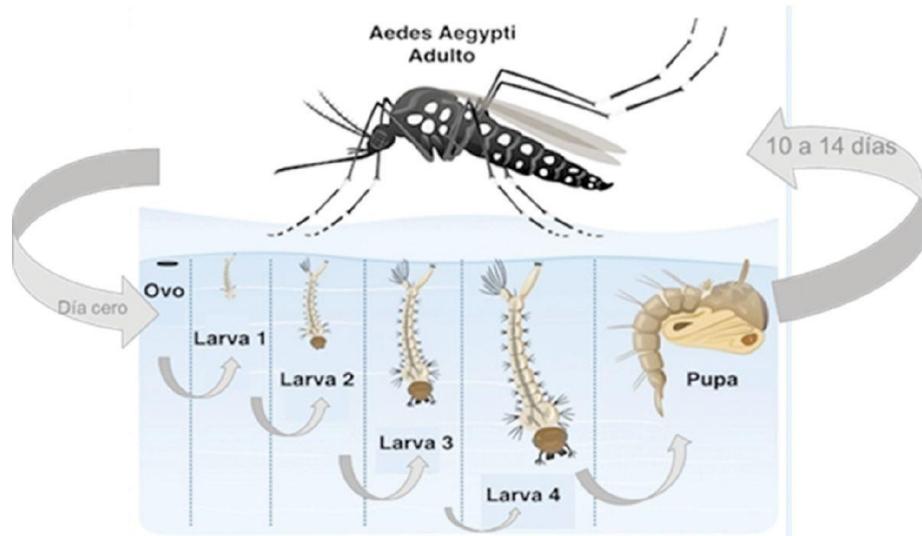


Figura 7. Ciclo biológico de *Aedes*

1.4. FASES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD.

La infección por dengue puede ser clínicamente asintomática, o bien, puede causar una enfermedad con diferentes grados de intensidad que comprende desde formas febriles con mialgia con mayor o menor afectación del organismo hasta cuadros graves y grandes hemorragias que pueden llevar a la muerte del enfermo.

Con el fin de la gestión clínica, la OMS clasifica las enfermedades del dengue como: dengue con o sin signos de alarma de progresión hacia el dengue grave²¹. Los signos de advertencia de dengue grave incluyen dolor abdominal, vómitos persistentes, acumulación de líquido clínico, sangrado de la mucosa, agrandamiento del hígado más de 2 cm, o un aumento en el hematocrito junto a un rápido descenso en el recuento plaquetario. Los criterios para el dengue grave incluyen cualquier signo de fuga de plasma grave que conduce a la acumulación de líquido con dificultad respiratoria, sangrado severo o insuficiencia orgánica grave²¹.

La infección por dengue se divide en tres etapas clínicas (figura 8) ²²⁻²⁴.

- 1) **Etapa febril** de 4-7 días, se caracteriza por fiebre alta, astenia, sudoración y decaimiento. Se encuentra asociada a la viremia, presencia del virus en sangre.
- 2) **Etapa crítica**, coincide con la extravasación de plasma. En esta etapa pueden ocasionarse hemorragias digestivas, alteraciones hepáticas y de otros órganos. Además, el hematocrito aumenta, y las plaquetas descienden hasta alcanzar su mínimo, siendo esta la etapa más grave.
- 3) **Etapa de recuperación**, se observa la mejoría del paciente.

La recuperación suele producirse dentro de los diez días posteriores al comienzo de síntomas, aunque puede persistir la fatiga. En los casos graves, la letalidad puede llegar hasta el 30-40% si no son diagnosticados y tratados adecuadamente²⁵.

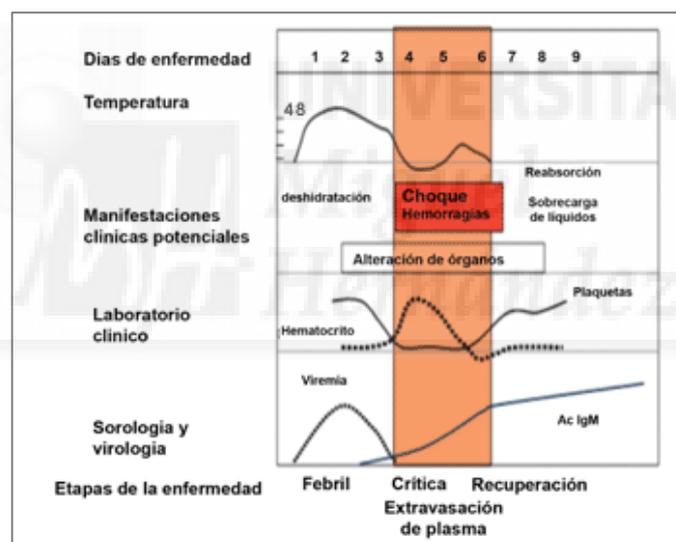


Figura 8. Curso de la enfermedad del dengue (Autor: Eric M Torres)²⁴.

El espectro clínico del dengue tan variado nos explica la diversidad de cuadros clínicos que podemos encontrar en una misma población durante un brote epidémico, pues algunos pacientes pueden estar sólo ligeramente afectados y ni siquiera necesitar los servicios médicos, en cambio otros tendrán síntomas escasos y otros estarán muy afectados, con decaimiento y quizás con una evolución desfavorable, deterioro clínico y muerte, a veces en pocas horas. Una persona infectada por uno de los serotipos es inmune de por vida a tan solo ese serotipo²⁶.

1.5. DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico debe de ser diferencial debido a la cantidad de enfermedades febriles que poseen características similares al proceso febril del DEN-V, como son: paludismo, influenza, sarampión, chikungunya, mononucleosis, primo-infección por el HIV, septicemia, meningococemia, fiebre tifoidea, fiebres hemorrágicas virales y leptospirosis²⁷. Por esa razón, es muy probable que el médico indique un recuento leucocitario, en la que el diagnóstico diferencial hace evidente la neutropenia propia de la fase inicial de la enfermedad^{27, 24}. Por lo que el hematocrito y el recuento plaquetario son las pruebas de indispensables bajo sospecha de infección por DEN-V.

A la hora de realizar este test si se detecta el antígeno NS1 (glicoproteína común a todos los serotipos de dengue que se puede utilizar para detectar infecciones primarias o secundarias) durante la fase febril y los anticuerpos IgG e IgM durante las fases críticas y de convalecencia²⁸.

En las infecciones primarias y secundarias, IgM aparece alrededor de cinco días después, mientras que IgG aparece entre 2 y 4 semanas después de tener lugar la infección primaria e inmediatamente después de la aparición de una infección secundaria (figura 9)²⁸.

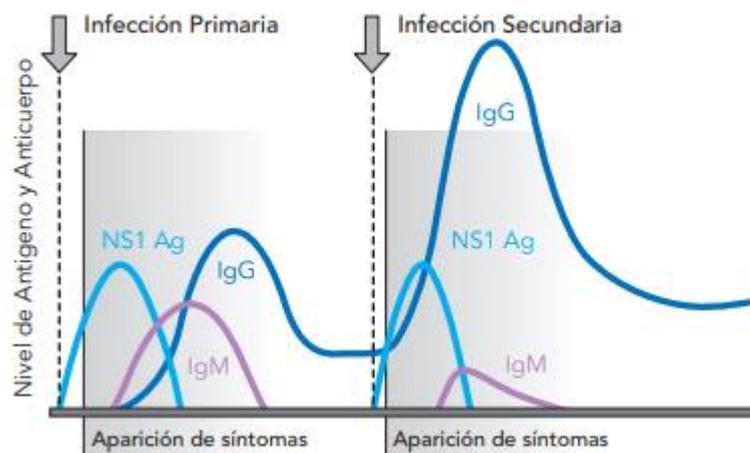


Figura 9. Niveles de antígenos y anticuerpos. (Fuente: FocusDx)²⁸.

Ante la probable presencia de una infección por DEN-V, los resultados deben de ser confirmados por técnicas moleculares (PCR) en un laboratorio de referencia²⁷.

Por último, ya confirmado el diagnóstico se clasifica al paciente dentro de cuatro categorías de mayor a menor riesgo que servirán para el manejo terapéutico y seguimiento del mismo^{23,24,27,29}.

- Grupo A: dengue sin signos de alarma ni comorbilidades.
- Grupo B: dengue sin signos de alarma con comorbilidades o riesgo social.
- Grupo C: dengue con signos de alarma.
- Grupo D: dengue grave.

1.6. TRATAMIENTO.

Hasta la fecha no existe un tratamiento antiviral específico para la enfermedad del dengue. La gestión clínica está basada en la terapia de apoyo, principalmente el control del volumen intravascular².

En caso de dengue grave, la asistencia dada tanto por médicos como enfermeros que poseen experiencia con la enfermedad pueden disminuir la mortalidad del 20% a menos del 1%. Es decisivo mantener el volumen de los líquidos corporales².

1.7. VACUNACIÓN.

El 29 de julio de 2016, la OMS publicó un documento "*Vacuna contra el dengue: documento de posición de la OMS*", documento en el que se comunican los avances sobre la vacuna contra el dengue en varios países (CYD-TDV o Dengvaxia®)³⁰. Esta es una vacuna viva atenuada (recombinante) tetravalente. Además, hay otras dos vacunas candidatas que también son vacunas vivas atenuadas y están actualmente en fase 3. La OMS ha elaborado recomendaciones para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los tetravalentes vivos atenuados en las vacunas contra el dengue³¹.

El CYD-TDV se ha sido evaluado en dos ensayos clínicos paralelos y aleatorizados de fase tres, conocidos como CYD14 y CYD15. CYD14 se llevó a cabo en sitios de 5 países de Asia (Indonesia, Malasia, Filipinas, Tailandia y Vietnam), con 10.275 participantes de 2 a 14 años. CYD15 se llevó a cabo también en 5 países, esta vez en América Latina (Brasil, Colombia, Honduras, México y Puerto Rico (EEUU)), con 20.869 participantes de 9 a 16 años³⁰.

1.8. PREVENCIÓN Y CONTROL.

Hoy por hoy, el único método para controlar o prevenir la transmisión del virus del dengue consiste en luchar contra los mosquitos vectores:

1. Evitar que los mosquitos encuentren lugares de puesta aplicando el ordenamiento y la modificación del medio ambiente.
2. Eliminar correctamente los desechos sólidos y los posibles hábitats artificiales.
3. Cubrir, vaciar y limpiar cada semana los recipientes donde se almacena agua para uso doméstico.
4. Aplicar insecticidas adecuados a los recipientes en que se almacena agua a la intemperie.
5. Utilizar protección en el hogar y personal para evitar las picaduras de los mosquitos, como mosquiteros en las ventanas, usar ropa de manga larga, materiales tratados con insecticidas, espirales y vaporizadores.
6. Mejorar la participación y movilización comunitarias para lograr el control constante del vector.
7. Se debe vigilar activamente los vectores para determinar la eficacia de las medidas de control.
8. A nivel de atención primaria intensificar la detección de casos.



Figura 10. Consejos para prevenir la infección de dengue³².

2. OBJETIVOS

- Objetivo general: Describir la importancia actual de la introducción del dengue España.
- Objetivos específicos:
 - Describir su dinámica de introducción en Europa y expansión en la península ibérica en concreto, España
 - Describir el riesgo de su aparición en España.
 - Definir su interés en la salud humana en España.

3. METODOLOGÍA

Se trata de un trabajo de búsqueda y revisión bibliográfica que se ha realizado utilizando varias fuentes de información:

- Libros de texto: se han revisado los libros disponibles relacionados con la materia, tanto en la biblioteca del campus de San Juan, como en la biblioteca del área de Parasitología de la universidad Miguel Hernández de Elche.
- Artículos científicos: obtenidos de las bases de datos: Medline a través del buscador Pubmed, Scielo, Google académico, Researchgate, Revistas médicas.

Estrategia de búsqueda utilizada en la base de datos Medline: se ha realizado en base a la literatura científica publicada en formato digital, sin

ninguna restricción respecto a lenguaje utilizado, desde enero de 2003 hasta actualidad.

Las palabras claves y estrategias de búsqueda utilizadas fueron: *dengue, dengue epidemiology, dengue fever, vector, spread, imported dengue, distribution, lifecycle, Spain.*

Se ha hecho una restricción respecto a la búsqueda. Text availability: Publication dates. No se ha hecho ninguna restricción respecto al tipo de estudio.

- Webs: Se han consultado webs de diferentes organizaciones nacionales e internacionales:
 - Internacionales: web de la Organización Mundial de la Salud (OMS), web de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), web del Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), web Centro Europeo para el Control y la Prevención de Enfermedades (ECDC), web de FocusDXS, Eurosurveillance.
 - Nacionales: web del Ministerio de Sanidad y de Lokimica S.A.
 - Autonómicas: Generalitat Valenciana. (Consejería de Sanidad Universal y Salud Pública).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

4.1. DENGUE EN EUROPA.

En Europa, los casos de dengue se comunican a la Red de vigilancia de enfermedades infecciosas importadas (TropNetEurop). El DEN-V en Europa continúa siendo, de manera general, una enfermedad importada. En 2008 de los 530 casos notificados, un 84% provenía de viajeros que habían visitado países endémicos^{11,33}.

	2012				2011		2010		2009		2008	
	Cases	Rate	ASR*	Confirmed cases	Cases	Rate	Cases	Rate	Cases	Rate	Cases	Rate
EU Total	1 177	0,26	0,25	1 088	610	0,13	1622	0,35	577	0,13	530	0,12

Tabla 1. Número y tasas de casos de dengue reportados en la Unión Europea, 2008-2012. ECDC.

El primer caso autóctono detectado por infección de DEN-V en el continente europeo fue en Albania en el año 1979³⁴. El vector responsable no fue el vector habitual, si no, la especie *Aedes albopictus*, denominado comúnmente como mosquito tigre. Su asentamiento en el continente europeo data del año 1970 y desde entonces, su expansión ha ido en aumento en el resto de Europa, especialmente en los países del mar Mediterráneo³⁵.

4.1.1. *Aedes albopictus* en Europa.

Aedes albopictus (Skuse, 1984), conocido comúnmente como “mosquito tigre”, es una especie invasora de hábitats humanos de origen asiático y de gran importancia para la salud pública debido a su gran potencial como vector de arbovirosis como es el dengue³⁶.

El gran potencial adquirido como vector se debe a la expansión global generada por el ser humano, principalmente por el movimiento de ruedas usadas y de “bambú de la suerte”, que junto al factor del transporte pasivo se ha dado esta distribución global³⁷. Más allá de su distribución geográfica inicial, *Ae albopictus* ha sido detectado en 25 países diferentes de Europa (figura 11): Albania, Austria, Bosnia y Herzegovina, Bulgaria, Croacia, Francia, Grecia, Italia, Malta, Mónaco, Montenegro, Rumania, Rusia, San Marino, Eslovaquia, Eslovenia, España, Suiza y Turquía en octubre de 2014.

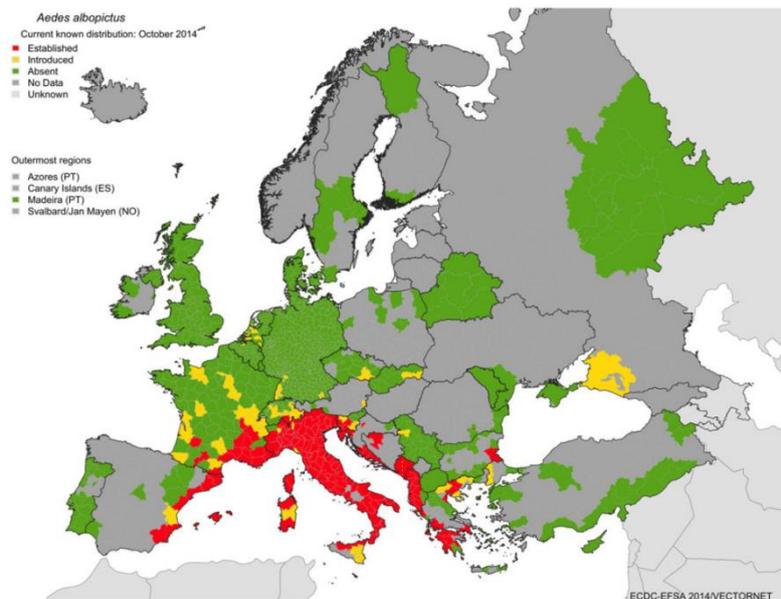


Figura 11. Distribución de *Aedes albopictus* en Europa, 2014. (ECDC 2014/VBORNET/VECTORNET)

La primera vez que se detectó *Ae albopictus* en Europa fue en Albania en 1979. Tras haberse establecido en Albania, el mosquito no se encontró en ningún otro país europeo hasta el año 1990, siendo este notificado en Italia, importado a través del puerto de Génova³⁶. En la actualidad, se encuentra establecido en más de dos tercios del territorio italiano. Pasados los primeros diez años de su primera notificación, el mosquito se ha establecido en 22 de las 110 provincias de Italia. Por lo que Italia es a día de hoy uno de los países europeos más infestados por *Ae albopictus* (figura 13).

Por otro lado, *Ae albopictus* se registró en Francia en 1999 y Bélgica en 2000, sin embargo, estas notificaciones se deben a las importaciones de

neumáticos mencionados anteriormente, a pesar de haber sido erradicadas estas importaciones de neumáticos, la propagación del vector llegó a otros países europeos en el año 2000 a través de transporte pasivo originado desde Italia y el sur de Francia. Por este motivo se sabe que *Ae albopictus* se está propagando por el este de España, sur de Francia, países balcánicos y Grecia. Además, se han registrado poblaciones establecidas en Ticino, Suiza, a causa de introducciones recurrentes de la zona limítrofe italiana³.

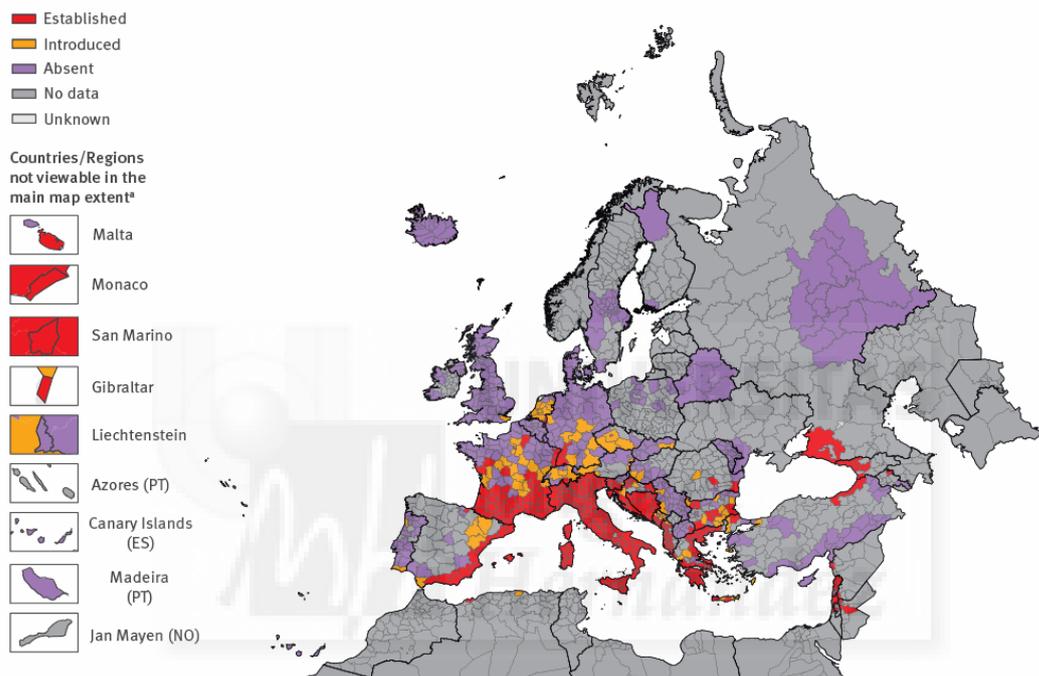


Figura 12. Distribución de *Aedes albopictus* en Europa y países vecinos, mayo 2018 (Fuente: Eurosurveillance)³⁸.

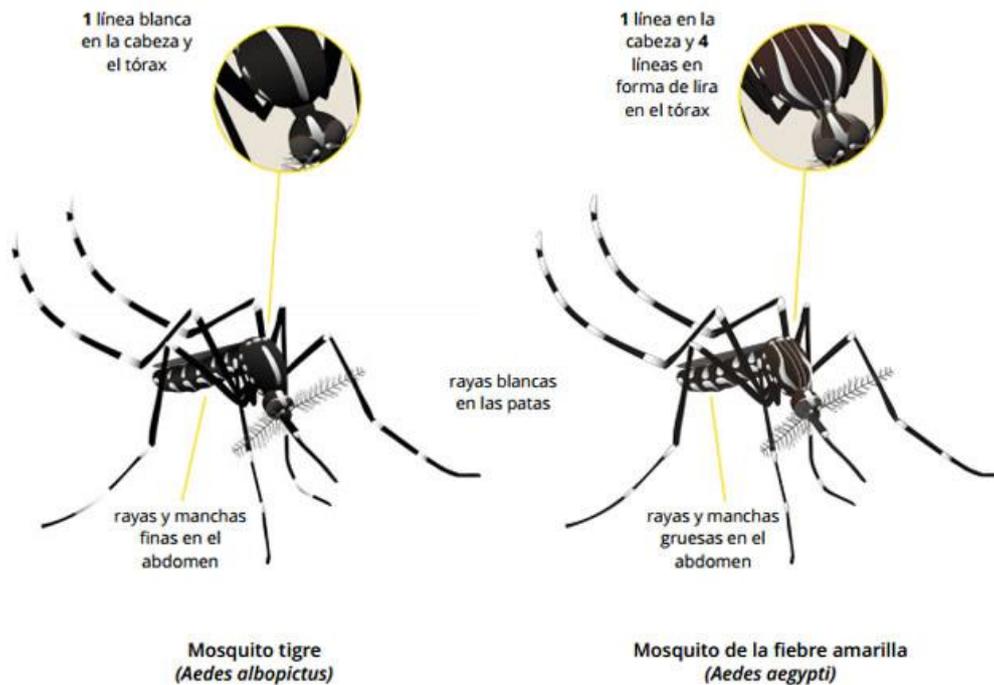
Las poblaciones que ya están establecidas las podemos encontrar en una serie de países en todo el Mediterráneo (figura 12). Se sugirió que *Ae albopictus* también puede establecerse en Portugal, este de Turquía y Mar Caspio, entre otros. Todo esto ha generado proyecciones de mapeo de riesgos en los que se sugiere una expansión aún mucho mayor de esta especie sobre todo en la cuenca mediterránea, favorecida por el cambio climático, favoreciendo su instauración en el norte de Europa, ya que las condiciones de humedad y de calor, serían más favorables para su desarrollo. De modo que, el riesgo puede disminuir ligeramente en el sur de Europa debido a los veranos calurosos y secos³⁸.



Figura 13. Imagen de *Aedes albopictus*.

Ae albopictus (figura 13) es un mosquito de color oscuro, con unas rayas de color blanco³⁹. Es comúnmente conocido como mosquito tigre debido a su ornamentación corporal y se distingue de otros de su mismo género, por la presencia de una línea blanca característica en cabeza y tórax (figura 14)⁴⁰.

Ae albopictus, posee unas características que han favorecido su rápida expansión como poder sobrevivir en climas fríos. Estos insectos pueden completar una generación entre diez y veinte días si la temperatura es la adecuada. No obstante, ni siquiera el déficit de agua o de frío son obstáculo para esta especie, ya que los huevos resisten la desecación y son capaces de resistir varios diapausa (estado fisiológico de inactividad)⁴¹. Otra característica interesante para optimizar la supervivencia de los huevos, es el fraccionamiento de la puesta de los mismos en diferentes puntos de cría^{41,42}.



Dibujos: J.Luis Ordóñez (CC-BY-NC-2.0)

Figura 14. Diferencia entre *Aedes albopictus* y *Aedes aegypti* (Autor: J. Luis Ordóñez).

Puede picar a cualquier hora del día, pero sobre todo lo hace al anochecer y al amanecer. A diferencia de otros mosquitos, puede interrumpir la picadura si es molestado, lo que provoca que la hembra tenga que completar su alimentación picando en otro lugar, puede ser en el mismo individuo u en otro individuo, por lo que puede producir más de una roncha⁶.

En África, el brote de DENV-2 en el departamento francés de isla Reunión es un motivo de preocupación como posible fuente de importación a Europa. Entre enero y principios de junio de 2018, las autoridades de salud pública francesas informaron 4.604 casos en Reunión. Por lo tanto, el riesgo de importación de casos de dengue virémico de Reunión a Francia existe. Se espera que la transmisión autóctona sea más alta en el período de mayo a julio. En este contexto, existe el riesgo de la introducción del virus en Europa, y particularmente en Francia. En la gran mayoría de brotes de dengue, *Ae aegypti* es el vector primario, mientras que en el brote de isla Reunión es *Ae albopictus* es el vector primario. En consecuencia, esto puede sugerir la adaptación del vector al virus, lo que conlleva una adaptación del virus a las poblaciones de *Ae*

albopictus europeas³⁸. Esto ya sucedió con el virus de la chikungunya durante el gran brote en Reunión en 2006⁴³.

4.1.2. Brotes en Europa.

El último brote continental tuvo lugar en Grecia en los años 1927-1928 a manos de *Aedes aegypti*, causando cerca del millón de casos y generando la muerte alrededor de mil personas⁴⁴.

En septiembre de 2010, se detectaron y diagnosticaron por primera vez dos casos de dengue autóctono en Francia. Los casos tuvieron lugar en Niza, Francia donde *Ae albopictus* está establecido⁴⁵. El primer caso se detectó por análisis rutinarios. El paciente, un varón de 60 años y residente de Niza, desarrolló síntomas el 23 de agosto, que fueron fiebre, mialgia y astenia llegando a ser hospitalizado el 27 de agosto, con un estado clínico estable. El paciente estuvo con amigos de las Antillas francesas en abril de 2010, pero no registraba viajes internacionales ni transfusiones de sangre, por lo que se consideró como un caso de infección autóctona por el virus dengue de serotipo 1⁴⁵.

El segundo caso es un joven de 18 años que tampoco tenía antecedentes de viajes internacionales recientemente. Éste vive aproximadamente a unos 70 m del primer caso descrito. Los síntomas que padeció fueron fiebre, mialgia, cefalea y astenia el día 11 de septiembre de 2010. Además, fue hospitalizado debido a la fiebre de origen desconocido y por una trombocitopenia, el joven se recuperó completamente. En ambos casos, los análisis moleculares tipificaron la infección por virus dengue serotipo 1⁴⁵.

La identificación de estos dos casos autóctonos de dengue se agrupa en un espacio-tiempo que sugiere la transmisión local del virus dengue. Según la información disponible de la literatura científica en la actualidad, estos son los primeros casos confirmados de transmisión autóctona de dengue en Francia, y por tanto en Europa, desde la epidemia en Grecia. Aunque queda por determinar si la transmisión se dio a través de la picadura de un mosquito importado o por uno ya presente⁴⁵.

Además, en el mismo verano, el 30 de septiembre de 2010 se detecta un caso de un ciudadano alemán que padeció de dengue tras volver de Croacia, donde los profesionales de la salud fueron alertados para evaluar la situación.

Los métodos de evaluación de riesgo acabaron con el diagnóstico de un segundo caso de dengue autóctono en la misma área en octubre de 2010. Los síntomas del ciudadano alemán fueron inmediatos a la hora de regresar a Alemania tras haber estado 15 días en la provincia de Pelješac y en la isla croata de Korčula, siendo el primer caso de dengue autóctono en Croacia.

El segundo caso de dengue autóctono en Croacia se detectó el 22 de octubre de 2010, en un ciudadano del mismo pueblo donde se alojó el paciente alemán, con síntomas compatibles a la fiebre del dengue el 17 de octubre con dolor de cabeza, mialgia, artralgia, fiebre cercana a los 39°C, escalofríos y erupciones cutáneas por lo que fue ingresado en el hospital seis días después del inicio de los síntomas⁴⁶.

Después de Francia, Croacia es el segundo país de Europa en el que se ha dado una transmisión autóctona de infección por dengue. El caso del turista alemán que adquirió fiebre del dengue en la península de Pelješac se pudo confirmar gracias al segundo caso, ya que era un ciudadano local que no había viajado fuera⁴⁶.

En octubre de 2013, se diagnosticó otro caso autóctono de dengue en un técnico de laboratorio en Bouches-du-Rhône, Francia, un departamento colonizado por *Aedes albopictus* desde 2010. Después de descartar una contaminación laboral, se identificó la posible cadena de transmisión local transmitida por vectores. Se definió como un caso autóctono.

Por lo que, el 11 de octubre de 2013, una mujer de unos cincuenta años, que residía y trabajaba en el departamento de Bouches-du-Rhône, Francia, desarrolló fiebre repentina con mialgia incapacitante, predominantemente en las extremidades inferiores. No había salido del departamento en los 15 días previos al inicio de los síntomas. Pasados cuatro días, desarrolló una erupción cutánea en las piernas y consultó a su médico, quien le recetó un tratamiento sintomático para la fiebre y dolor. Dado que los síntomas continuaban, fue hospitalizada dos días después. Los doctores al ver que había mejorado, aunque la erupción se extendió hacia los brazos y la espalda, fue dada de alta 24 horas después del ingreso, con un diagnóstico de "infección viral probable". La paciente consultó a

un dermatólogo tres días después, quien sospechó una infección por arbovirus y envió muestras de sangre al NRL (Laboratorio Nacional de Referencia)⁴⁷.

El NRL analizó las muestras confirmando la posible arbovirosis siendo estas positivas en dengue serotipo 2, diagnosticado en la tercera consulta al doctor, en este caso fue el dermatólogo. Se dio lugar al segundo informe sobre dengue autóctono en Francia tras los dos casos adquiridos localmente en 2010⁴⁷.

De nuevo en Francia, el 14 de agosto de 2015, el laboratorio de virología del Hospital Universitario de Nîmes notificó dos casos autóctonos de dengue al sur de Francia. La PCR en tiempo real realizada en muestras tomadas 6 días tras el inicio de los síntomas mostró que ambos casos fueron positivos para DENV. Ambos pacientes tenían alrededor de 20 años y vivían en la misma casa en Nîmes. El 8 de agosto de 2015, ambos desarrollaron una fiebre repentina de 38,5 ° C, con dolor de cabeza, dolor retro-orbital, mialgia, erupción cutánea y astenia. No tenían antecedentes de viaje a áreas endémicas o epidémicas de dengue⁴⁸.

De acuerdo con las directrices establecidas en el plan nacional de preparación y respuesta, se realizaron investigaciones epidemiológicas y entomológicas para contener la transmisión.

Se identificó un caso primario de dengue importado de la Polinesia Francesa en la base de datos de vigilancia. La paciente había desarrollado fiebre alta repentina con dolor de cabeza, astenia y diarrea el 4 de julio de 2015, a los 5 de haber regresado de la Polinesia Francesa. El diagnóstico fue confirmado por RT-PCR en tiempo real por el NRC y se identificó el DENV-1. El caso fue notificado a las autoridades el 14 de julio. En total, se identificaron siete casos autóctonos de dengue, seis de los cuales se confirmaron y uno fue probable. La fiebre comenzó desde el 8 de agosto hasta el 18 de agosto para seis casos, incluido el caso probable, y el 11 de septiembre para uno de los casos confirmados (figura 15). La cepa DENV-1 se identificó para los cinco casos confirmados por RT-PCR en tiempo real. Los signos clínicos observados en los

ocho casos fueron fiebre superior a 38.5 ° C (8/8), cefalea (8/8), erupción (5/8), dolor retro orbital (4/8), mialgia (4/8) y trastornos digestivos (5/8)⁴⁸.

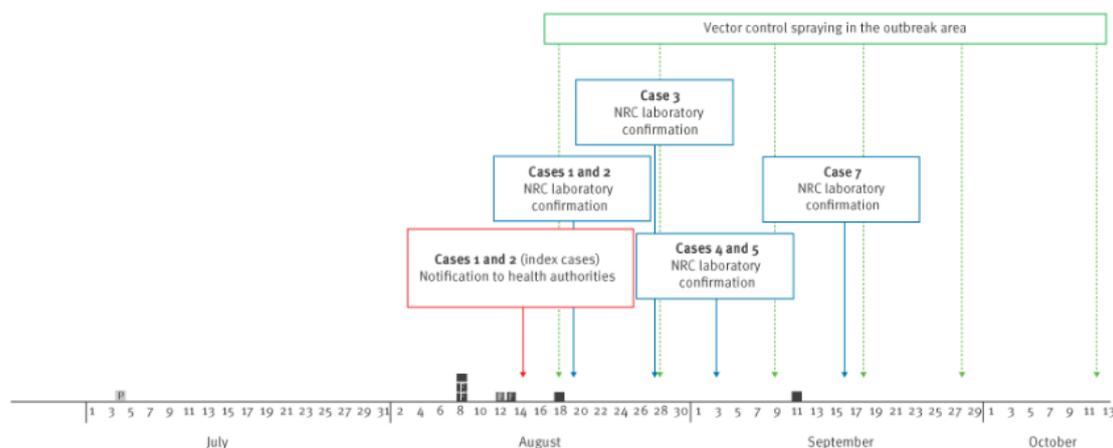


Figura 15. Cronología de la aparición de síntomas para casos importados y autóctonos de dengue y características epidemiológicas Nîmes, Francia, julio a septiembre 2016 (n=8). NCR (Centro francés de referencia nacional en Marsella).

El mayor brote actual en Europa, tuvo lugar fuera del continente, concretamente en la isla de Madeira (Portugal), de septiembre de 2012 a marzo de 2013, donde se informa sobre el primer brote de dengue (DENV-1) por el vector *Aedes aegypti*, con 2.168 casos probables, de los cuales 1.080 fueron confirmados⁴⁹.

4.2 DENGUE EN ESPAÑA

A pesar de que en España el dengue desapareció, este estuvo presente al menos desde 1778 hasta al menos 1927, pero era transmitido por *Aedes aegypti* debido a que *Aedes albopictus* no comenzó a expandirse desde Asia a mitad del s. XX, y por tanto *Aedes aegypti* era el único presente en España⁵⁰.

Según los historiadores, la primera epidemia de dengue en nuestro país data de 1784, en Cádiz. En aquella época la enfermedad se conocía como “epidemia gaditana” o “piadosa”, debido al curso benigno del episodio febril⁵⁰.

Por razones desconocidas, *Ae aegypti* desaparece del sur de Europa. Por otro lado, existe la posibilidad de que la introducción de *Ae albopictus* pudo haber sido desde Francia⁵¹.

Tras la detección en Francia del mosquito tigre, España consideró un alto riesgo de transmisión del mosquito a la península ibérica, por tanto, el Ministerio de Sanidad incluyó la vigilancia de la especie *Ae albopictus* como una prioridad. Sin embargo, las medidas adoptadas, como fueron la vigilancia de los centros de almacenaje de neumáticos, fracasaron y en 2004 se detectó el primer caso de *Ae albopictus* en la península. Fue en Sant Cugat del Vallès, Cataluña (España), 2004, donde se da la primera manifestación de esta especie en la península Ibérica y por tanto en España (figura 16)^{44,52}. Desde 2004 hasta la actualidad en España, *Ae albopictus* ha ido invadiendo poco a poco toda zona mediterránea y algunas zonas del interior. Según los datos aportados por el “Proyecto de vigilancia entomológica en aeropuertos y puertos frente a vectores importados de enfermedades infecciosas exóticas, y vigilancia de potenciales vectores autóctonos de dichas enfermedades” y más datos facilitados por las Comunidades Autónomas (CCAA) en el entorno del “Plan Nacional de preparación y respuesta frente a enfermedades transmitidas por vectores”, el vector está establecido en municipios de todas las provincias de Cataluña, Aragón, Comunidad Valenciana, Región de Murcia, Islas Baleares, Guipúzcoa y Vizcaya. En Andalucía se ha encontrado en las provincias de Almería, Granada, Málaga, Cádiz, Sevilla y por primera vez en la provincia de Córdoba en el año 2018 y recientemente, se ha detectado también su presencia en la Comunidad de Extremadura y la Comunidad de Madrid (figura 17)⁵³.

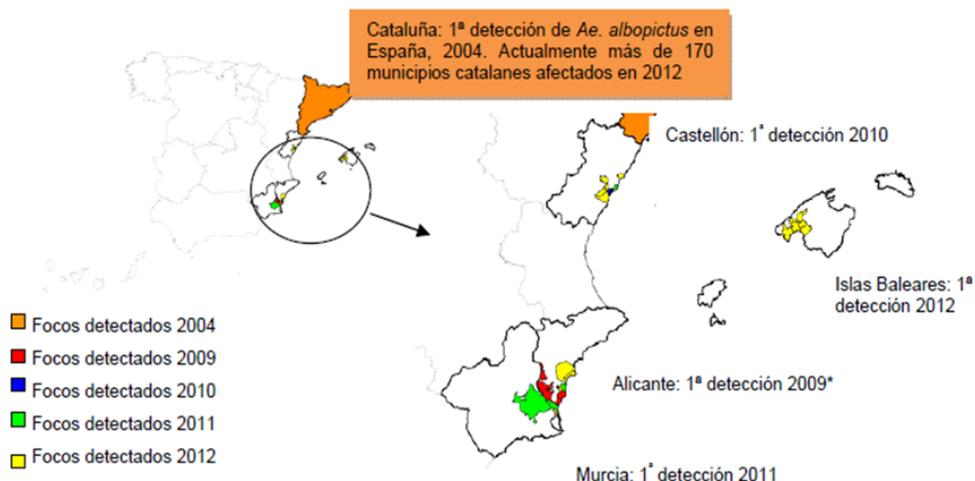


Figura 16: Focos detectados de *Aedes Albopictus* en España⁵⁴.



Figura 17. Distribución de *Aedes albopictus* en 2015⁵⁴.

Las zonas mejor estudiadas en la expansión de *Ae albopictus* en España son la Comunidad Valenciana y Cataluña, debido a que son las comunidades colonizadas durante más tiempo respecto al resto de la península. Se observa que *Ae albopictus* coloniza desde la costa del mediterráneo hacia el interior de la península (figura 18)⁵¹.

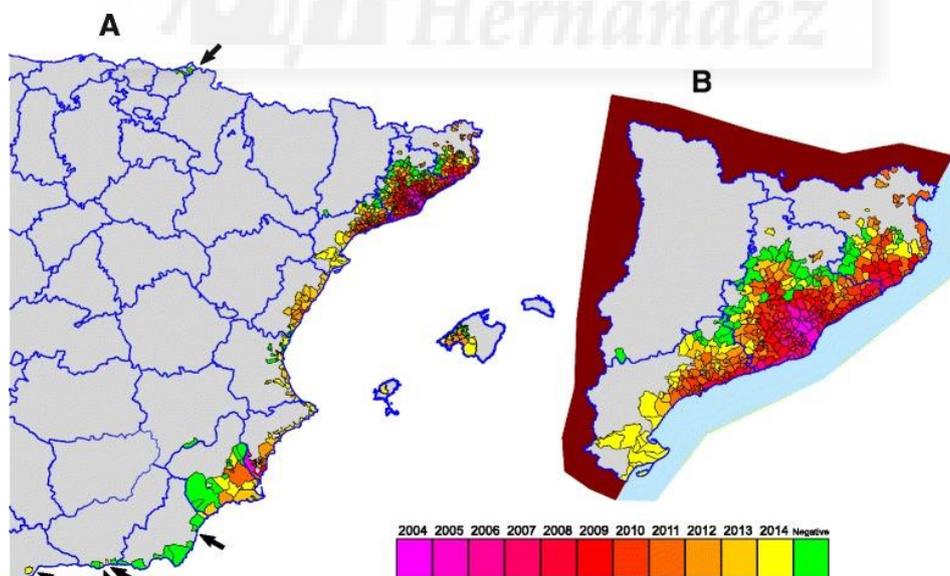
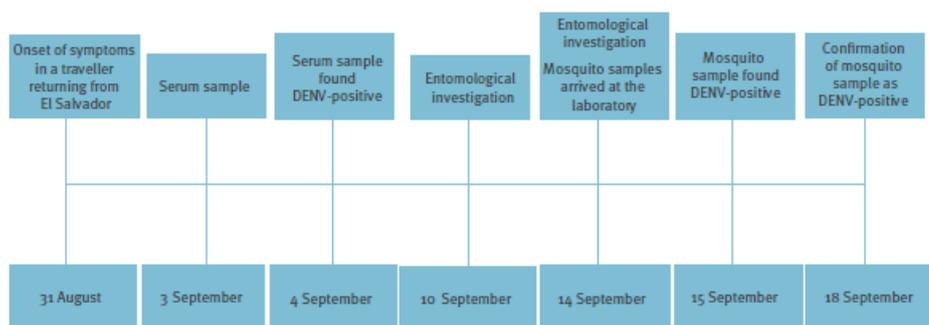


Figura 18. Registro histórico de municipios españoles positivos por años (2004-2014). A: general. B: detalle en Cataluña. Las flechas marcan pequeños municipios positivos aislados. El color verde significa negativo en 2014. El color gris significa que estas áreas nunca se estudiaron⁵¹.

En el año 2015 se encontraron 237 mosquitos de la especie *Ae albopictus* en la residencia de caso diagnosticado de dengue en Baix Llobregat (España), el cual dio positivo en el virus del dengue, y además había viajado a El Salvador los días previos a ser diagnosticado (figura 19). Por lo que fue el primer mosquito con DENV detectado en España⁴⁴.



DENV: dengue virus.

Figura 19. Cronología de eventos que conducen a la detección del virus del dengue en muestras humanas y en *Aedes albopictus*, Cataluña, España, 2015 (Fuente: Eurosurveillance).

Los pasados días 4 y 16 de octubre de 2018 el Centro Nacional de Microbiología (CNM) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) confirmó tres casos (dos varones de 59 y 37 años, una mujer de 79 años) de infección por virus dengue en ciudadanos residentes en España sin antecedentes previos de haber viajado a zonas endémicas en los días anteriores al inicio de los síntomas. Estos tres casos pertenecen a la misma familia, habiendo coincidiendo todos en la residencia vacacional ubicada en Alhama de Murcia, Región de Murcia del 4 al 9 de agosto y, posteriormente viajan a Cádiz todos juntos del 10 al 16 de agosto. Tras su estancia de 15 días en Cádiz (Andalucía), el varón y la mujer de 59 y 79 años, respectivamente retornaron a su residencia en la Región de Murcia, iniciando los síntomas el 18 y 23 de agosto. Por otro lado, el tercer caso retornó más tarde con una estancia en Málaga del 16-24 de agosto y pernoctó en la residencia de los dos primeros casos el 25 de agosto, volviendo a la Comunidad Autónoma de Madrid donde inició los síntomas el 27 de agosto, donde ingresó un hospital privado. Todos ellos padecieron síntomas compatibles al dengue (figura 20)^{25,50}.



Figura 20: Ubicación de los casos en los días de agosto de 2018 (Fuente: Elaboración propia).

Tras estos casos, el CNM, como laboratorio de referencia solicita pruebas de PCR y NS1, de los tres casos siendo dichas pruebas positivas en DENV-1^{25,50}.

A pesar de los casos anteriores, el 26 de octubre del 2018 se confirmaron otros dos casos nuevos de virus dengue (dos varones de 19 y 53 años, familiares entre sí) en Cabezo de Torres, Región de Murcia, los cuales tampoco habían viajado fuera de la comunidad. Sin embargo, el varón de 59 años del primer grupo, residente en Alhama de Murcia, que inició los síntomas el 18 de agosto estuvo el día 11 de septiembre en la localidad donde residen estos dos casos que iniciaron los síntomas el 27 y 30 de septiembre (figura 21)^{25,50}.

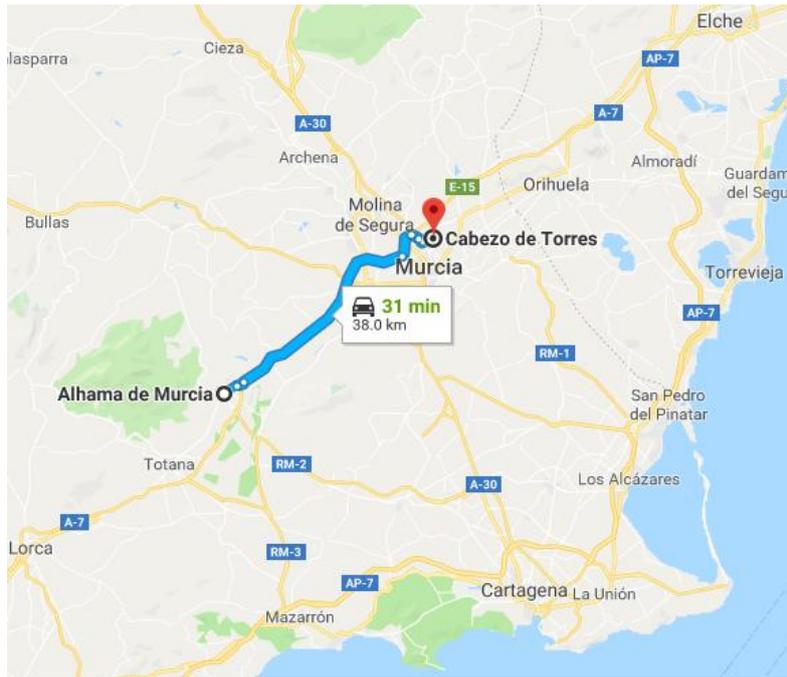


Figura 21: Distancia entre las residencias de los casos (Fuente: Elaboración propia).

Por tanto, el CNM solicitó PCR y NS1, dando unos resultados en los que 4 de los 5 casos por virus dengue, tenían una secuencia genética idéntica, revelando la infección de debida al serotipo 1, sugiere que podría tratarse del mismo virus^{25,50}

Por último, el 15 de noviembre en Cataluña se confirma el sexto caso de infección por virus dengue autóctono que había iniciado síntomas compatibles con dengue el 17 de octubre sin haber viajado fuera de su municipio de residencia en el periodo de incubación del virus, esta vez el caso no estaba relacionado con los casos anteriores^{37,66}. De tal manera que a final de año en la Región de Murcia no se había detectado ningún caso de dengue importado, mientras que en Cataluña se habían notificado 52 casos de dengue importado^{25,50}.

En consecuencia, los respectivas CCAA realizaron las investigaciones entomológicas correspondientes y se notificaron al sistema de alerta precoz y respuesta de la Unión Europea (EWRS), también a la Organización Mundial de la Salud (OMS) en virtud del Reglamento Sanitario Internacional (RSI 2005), debido a que es una enfermedad de declaración obligatoria. Esta es la primera ocasión en la que se da una transmisión autóctona del virus dengue dentro de España desde el siglo pasado, en cambio en otros países europeos ya se había

dado dicha transmisión autóctona como los mencionados anteriormente, Francia y Croacia, España y Portugal se suman a la transmisión autóctona de dengue en Europa. Según el documento publicado por Collantes, F y colaboradores en 2018, el periodo más probable en el que pueden aparecer casos autóctonos es de mayo a octubre-noviembre debido a una mayor actividad y densidad de vector, aunque en algunos puntos de España se ha detectado actividad del *Aedes* incluso en el mes de diciembre⁵⁵.

Estos acontecimientos no son los primeros casos de dengue en el país, según la literatura científica se podría dar la reaparición del virus dengue tras varios siglos de su desaparición⁵⁰.

España agrupa condiciones imprescindibles para que tenga lugar la circulación de DEN-V y, por lo tanto, la aparición de casos autóctonos se debe a⁵⁰:

- Presencia de un vector capacitado como es *Aedes albopictus*.
- Una circulación significativa de turistas procedentes de zonas endémicas o con transmisión activa de dengue que pueden importar el virus.
- Unas condiciones climáticas apropiadas para mantener el ciclo biológico del virus introducido.

La posibilidad de que de forma eventual se den casos autóctonos en las áreas colonizadas por *Aedes albopictus* en periodos de alta actividad del vector es considerada moderada y/o incluso muy baja en otros periodos del año, principalmente a partir de noviembre, incluso diciembre. Existen zonas del país en las que la presencia del vector es inexistente, por tanto, la probabilidad es nula⁵⁰.

Se hace imprescindible establecer medidas de vigilancia y control de esta especie invasora (*Aedes albopictus*) con criterios consensuados entre los distintos equipos de trabajo.

Para ello, es imprescindible la detección precoz de casos importados y autóctonos en las áreas donde está establecido el mosquito y durante los periodos de actividad del mismo. Por lo que es fundamental la concienciación de

los profesionales sanitarios que deben diagnosticar, notificar y emitir las recomendaciones necesarias para el control y prevención de la enfermedad.

Además, se debe, reforzar la vigilancia entomológica y poner en marcha actividades de control vectorial en las regiones en las que esté presente el mosquito, así como en el entorno de los casos detectados, ya sean importados o autóctonos.

5. CONCLUSIONES

- En España tras la introducción del vector se han dado las condiciones necesarias para el establecimiento del virus; casos humanos y un vector competente (*Aedes albopictus*).
- El serotipo detectado en la mayoría de casos autóctonos es el tipo 1.
- El riesgo de más casos tanto a nivel europeo como estatal, es real debido al establecimiento de *Aedes albopictus* y su favorable condición para portar e infectar el virus dengue en Europa.
- El dengue en España desapareció, pero podemos decir que ha reemergido de nuevo.
- *Aedes albopictus* ha colonizado 9 de las 17 Comunidades Autónomas de España, es decir, más del 50% del territorio español. La probabilidad de que se puedan producir en un futuro más casos se debe al incremento, tanto de la distribución y densidad del vector, como de los casos importados.
- Se hace imprescindible establecer medidas de vigilancia y control tanto del vector como de los nuevos casos humanos que puedan acontecer en un futuro cercano.

6. BIBLIOGRAFÍA.

1. Lugones Botell M, Ramírez-Bermúdez M. Dengue. Rev Cuba Med Gen Integr [Internet]. 2012; 28 (1): 123-6. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252012000100015&lng=es.
2. Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, Messina JP, Brownstein JS, Hoen AG, et al. Reginig the global spatial limits of dengue virus transmisión by evidence-based consensus. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2012; 6 (8): e1760 555-67. DOI: [10.1371/journal.pntd.0001760](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001760)
3. Santos-Sanz S, Sierra-Moros MJ. Oliva-Iñiguez L, Sánchez-Gómez A, Suárez-Rodríguez B, Simón-Soria F, et al. Posibilidad de introducción y circulación del virus del dengue en España. Rev Esp Salud Pública [Internet]. 2014; 88 (5): 555-67. DOI: [10.4321/S1135-57272014000500002](https://doi.org/10.4321/S1135-57272014000500002)
4. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. Nature [Internet]. 2013; 496 (7446): 504-7. DOI: [10.1038/nature12060](https://doi.org/10.1038/nature12060)
5. Asociación de médicos de sanidad exterior. Dengue: Epidemiología y situación mundial [Internet]. 2012 [2016]. Disponible en: <https://www.amse.es/>
6. Organización Mundial de la Salud (OMS). Enfermedades transmitidas por vectores. WHO [Internet]. 2017. Disponible en: <https://www.who.int/es>
7. Organización Mundial de la Salud (OMS). Global strategy for dengue prevention and control 2012-2020 [Internet]. 2012. Disponible en: <http://www.who.int/iris/handle/10665/75303>
8. Soni B, Das D, George R, Aggarwal R, Sivasankar R. MRI features in dengue encephalitis: A case series in South Indian tertiary care Hospital. Indian J Radiol Imaging [Internet]. 2017; 27 (2): 125-8. DOI: [10.4103/ijri.IJRI_322_16](https://doi.org/10.4103/ijri.IJRI_322_16)
9. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Distribución de serotipos de virus de Dengue en las Américas, 1990-2013 [Internet]. Disponible en: <http://www.paho.org>

10. Toro C, Trevisi P, López-Quintana B, Amor A, Iglesias N, Subirats M, et al. Imported Dengue infection in a Spanish hospital with a high proportion of travelers from Africa: A 9-year retrospective study. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2017;96(3):701–7. DOI: [doi:10.4269/ajtmh.16-0335](https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0335)
11. González Contreras HG. Epidemiología de la fiebre por dengue en Xalapa, Veracruz 2008-2011 [Internet]. 2014.
12. Linge D. Dengue fever: An overview. *Pac J Med Sci* [Internet]. 2016; 16 (1): 27-35. Disponible en: <https://www.pacimedsci.com>
13. Lindenbach BD, Thiel H-J, Rice CM. Flaviviridae: The viruses and their replication [Internet]. Vol 1. 5ª Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 2007.
14. Col L, Mustafa MS, Rasotgi C V, Jain CS, Gupta V. Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. *Med J Armed Forces India* [Internet]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2014.09.011>
15. Carolina D, Gil Q, Osorio Benítez JE, Martínez-Gutiérrez M. Competencia vectorial: consideraciones entomológicas y su influencia sobre la epidemiología del Dengue. *Iatreia* [Internet]. 2010; 23 (2): 137-145. Disponible en: <http://www.scielo.org>
16. de la Mora-Covarrubias A, Jiménez-Vega F, Maritza Treviño-Aguilar S. Distribución geoespacial y detección del virus del dengue en mosquitos *Aedes (Stegomyia) aegypti* de Ciudad Juárez, Chihuahua, México. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2010;52(2):127–33. Disponible en: <http://www.scielo.org>
17. Centers For Disease Control and Prevention (CDC). Dengue and the *Aedes aegypti* mosquito [Internet]. Disponible en: www.cdc.gov
18. Mosquitos invasores *Aedes* [Internet]. Disponible en: <https://desinsectador.com>
19. Guía para la gestión de mosquitos y simúlidos [Internet]- Disponible en: <https://www.lokimica.com>
20. Centers For Disease Control and Prevention. Mosquito life-cycle: Dengue. CDC [Internet]. Disponible en: <https://www.cdc.gov>

21. OMS, OPs. Dengue: Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control [Internet]. Ginebra; 2009. Disponible en: <https://www.who.int/es>
22. Carvajal V, Meliza Z, Martínez CND, Vergara JMA. Memorias 2012-2013: La malaria colombiana. Minist Prot Soc. 2013; 7-46.
23. Frantchez V, Fornelli R, Sartori.Perez G, Arteta Z, Cabrera S, Sosa L, et al. Dengue en adultos: diagnóstico, tratamiento y abordaje de situaciones especiales. Rev Med Urug[Internet]. 2016; 32 (1): 43-51 . Disponible en: <http://www.scielo.org>
24. Martínez-Torres E. Dengue [Internet]. 2008; 22 (64): DOI: [10.1590/S0103-40142008000300004](https://doi.org/10.1590/S0103-40142008000300004)
25. Fernández-Balbuena S, Jurado P, Palmera Suárez R, Pérez Formigó J, Sierra Moros M.J, Simón Soria F, et al. Evaluación rápida de riesgo: Primeros casos de dengue autoctono en España. Actualización. 2018
26. Centers For Disease Control and Prevention. Hoja de datos sobre el dengue. Dengue [Internet]. Disponible en: <https://www.cdc.gov>
27. Médecins Sans Frontières. Enfermedades víricas. En: Guía clínica y terapéutica [Internet]. Vol 1. Ed 2018. Disponible en: <https://medicalguidelines.msf.org>
28. Focus dx. Pruebas serológicas para dengue [Internet]. California. 2011; 1-6. Disponible en: <https://www.focusdx.com>
29. Branch D. Manejo De Casos De Dengue. Centers Dis Control Prev Natl Cent Emerg Zoonotic Infetious Dis. 2010.
30. World Health Organization. Weekly epidemiological report: Dengue Vaccine [Internet]. 2016; 30 (30): 349–64. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2016/wer9130.pdf?ua=1>
31. World Health Organization. Annex 2 Guidelines on the quality , safety and efficacy of dengue.
32. Consejos para evitar tener dengue [Internet]. Dirección de Salud de la Municipalidad de Armstrong . Disponible en: <http://armstrongyregion.com>
33. Number and rates of dengue fever reported cases, EU/EEA, 2008–2012 [Internet]. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu>
34. Sabatini A, Raineri V, Trovato G, Coluzzi M. Aedes albopictus in Italy and possible diffusion of the species into the Mediterranean area.

- Parassitologia [Internet]. 1990; 32 (3): 301–4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
35. Eritja R, Escosa R, Lucientes J, Marquès E, Roiz D, Ruiz S. Worldwide invasion of vector mosquitoes: present European distribution and challenges for Spain. *Biol Invasions* [Internet]. 2005; 7 (1): 87–97. Disponible en: <http://link.springer.com>
36. Bueno Marí R, Andrés J, Escribano L, Braulio &, Molina G. Primer registro de *Aedes albopictus* (Skuse, 1894) en la mancomunidad de l'Alacantí. Acciones para evitar su dispersión [Internet]. Vol. 44, Cuadernos de Biodiversidad. 2014. Disponible en: <https://lokimica.com>
37. Medlock JM, Hansford KM, Schaffner F, Versteirt V, Hendrickx G, Zeller H, et al. A Review of the Invasive Mosquitoes in Europe: Ecology, Public Health Risks, and Control Options. *Vector-Borne Zoonotic Dis* [Internet]. 2012; 12 (6): 435–47. DOI: [10.1089/vbz.2011.0814](https://doi.org/10.1089/vbz.2011.0814)
38. Gossner CM, Ducheyne E, Schaffner F. Increased risk for autochthonous vector-borne infections transmitted by *Aedes albopictus* in continental Europe. *Eurosurveillance* [Internet]. 2018; 23 (24). DOI: [10.2807/1560-7917.ES.2018.23.24.1800268](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.24.1800268)
39. Curcó N, Giménez N, Serra M, Ripoll A, García M, Vives P. Picaduras por mosquito tigre. Percepción de la población afectada tras el establecimiento de *Aedes albopictus* en España. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99(9):708–13. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0001-7310\(08\)76175-1](https://doi.org/10.1016/S0001-7310(08)76175-1)
40. Mosquito aedes. Animalandia. Disponible en: <http://animalandia.educa.madrid.org/ficha.php?id=692>
41. Información sobre el mosquito tigre [Internet]. Disponible en: <https://www.sp.san.gva.es/>
42. Ariela Centeno A, Fogliati P. El dengue [Internet]. 2008. Disponible en: <https://www.monografias.com>
43. Tsetsarkin KA, Vanlandingham DL, McGee CE, Higgs S. A Single Mutation in Chikungunya Virus Affects Vector Specificity and Epidemic Potential. *PLoS Pathog* [Internet]. 2007; 3 (12): e201. DOI: [10.1371/journal.ppat.0030201](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0030201)

44. Aranda C, Martínez MJ, Montalvo T, Eritja R, Navero-Castillejos J, Herreros E, et al. Arbovirus surveillance: first dengue virus detection in local *Aedes albopictus* mosquitoes in Europe, Catalonia, Spain, 2015. *Euro surveill* [Internet]. 2018; 23 (47): 1700837. DOI: [10.2807/1560-7917.ES.2018.23.47.1700837](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.47.1700837)
45. Ruche G La, Souarès Y, Armengaud A, Peloux-Petiot F, Delaunay P, Desprès P, et al. First two autochthonous dengue virus infections in metropolitan France, September 2010. *Euro surveill* [Internet]. 2010; 15 (39): 19676. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
46. Gjenero-Margan I, Aleraj B, Krajcar D, Lesnikar V, Klobučar A, Pem-Novosel I, et al. Autochthonous dengue fever in Croatia, August–September 2010. *Euro surveill* [Internet]. 2011; 16 (9):19805. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
47. Marchand E, Prat C, Jeannin C, Lafont E, Bergmann T, Flusin O, et al. Autochthonous case of dengue in France, October 2013. *Euro surveill* [Internet]. 2013; 18 (50): 20661. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
48. Succo T, Leparç-Goffart I, Ferré J-B, Roiz D, Broche B, Maquart M, et al. Autochthonous dengue outbreak in Nîmes, South of France, July to September 2015. *Euro surveill* [Internet]. 2016; 21 (21): 30240. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
49. Dengue outbreak in Madeira (2012-13) [Internet]. 2013. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu>
50. Bueno Marí R. El virus del Dengue reaparece en España [Internet]. 2018;14–5. Disponible en: <https://www.lokimica.com>
51. Collantes F, Delacour S, Alarcón-Elbal PM, Ruiz-Arrondo I, Delgado JA, Torrell-Sorio A, et al. Review of ten-years presence of *Aedes albopictus* in Spain 2004–2014: known distribution and public health concerns. *Parasit Vectors* [Internet]. 2015; 8 (1): 655. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13071-015-1262-y>
52. Roiz D, Eritja R, Escosa R, Lucientes J, Marquès E, Melero-Alcíbar R, et al. A survey of mosquitoes breeding in used tires in Spain for the detection

- of imported potential vector species [Internet]. 2007; 32 (1): 10-5
 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
53. Plan nacional de preparación y respuesta frente a enfermedades transmitidas por vectores Parte I: Dengue, Chikungunya y Zika Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [Internet]. 2016. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es>
54. Santos S, Amela C, José Sierra M, Suarez B, Sánchez A, Simón F, et al. Evaluación del riesgo de introducción y circulación del virus dengue en España [Internet]. 2013. Disponible en: <http://www.oscc.gob.es>
55. Collantes F, Delgado JA, María Alarcón-Elbal P, Delacour S, Lucientes J. First confirmed outdoor winter reproductive activity of Asian tiger mosquito (*Aedes albopictus*) in Europe. *An Biol* [Internet]. 2014;36:71–6. DOI: [10.6018/analesbio.36.12](https://doi.org/10.6018/analesbio.36.12)

7. ANEXOS.

IC	INTERVALO DE CONFIANZA
OMS	ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD
NRL	LABORATORIO NACIONAL DE REFERENCIA
CNM	CENTRO NACIONAL DE MICROBIOLOGÍA
CCAA	COMUNIDADES AUTÓNOMAS
DENV	VIRUS DEL DENGUE