



## **FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

# **ARBOVIRUS TRANSMITIDOS POR MOSQUITOS DEL GÉNERO AEDES: SITUACIÓN ACTUAL EN ESPAÑA**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Septiembre 2020

**Autor:** Francisco Ruiz Morales  
**Modalidad:** Revisión bibliográfica  
**Tutor/es:** Fernando Jorge Bornay Llinares  
Lucrecia Acosta Soto

## ÍNDICE:

|   |    |
|---|----|
| RESUMEN .....   | 3  |
| ABSTRACT .....  | 4  |
| ABREVIATURAS:.....  | 5  |
| 1. INTRODUCCIÓN .....   | 6  |
| 1.1. Mosquitos del género <i>Aedes</i> .....                              | 6  |
| 1.1.1. Situación taxonómica .....   | 6  |
| 1.1.2. Características morfológicas y ciclo de vida.....                  | 7  |
| 1.2. Arbovirus .....  | 11 |
| 1.2.1. Definición de arbovirus.....                                       | 11 |
| 1.2.2. Arbovirus transmitidos por mosquitos del género <i>Aedes</i> ..... | 11 |
| 2. OBJETIVOS .....  | 17 |
| 2.1. Objetivo general .....   | 17 |
| 2.2. Objetivos específicos.....   | 17 |
| 3. METODOLOGÍA .....  | 17 |
| 3.1. Diseño .....   | 17 |
| 3.2. Estrategia de búsqueda.....  | 17 |
| 3.3. Criterios de búsqueda .....  | 19 |
| 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....  | 20 |
| 4.1. Introducción y diseminación de <i>Aedes</i> en España .....          | 20 |
| 4.2. Arbovirosis transmitidas por <i>Aedes</i> en España .....            | 24 |
| 4.2.1. Virus del Chikungunya (CHIKV) .....                                | 24 |
| 4.2.2. Virus del Dengue (DENV) .....                                      | 28 |
| 4.2.3. Virus Zika (ZIKV).....   | 35 |
| 4.2.4. Virus del Nilo Occidental (WNV) .....                              | 40 |
| 5. CONCLUSIONES .....   | 44 |
| 6. REFERENCIAS.....   | 46 |

## RESUMEN

**Antecedentes:** Los arbovirus (arthropod-born-virus) son virus que se caracterizan por usar a los artrópodos para replicarse y transmitirse, a través de su picadura, a los vertebrados. Entre los artrópodos capaces de transmitir arbovirus se encuentran los mosquitos del género *Aedes*. Los arbovirus transmitidos por este género con mayor relevancia en España son: el virus del Chikungunya, el virus del Dengue, el virus Zika y el virus del Nilo Occidental.

**Objetivos:** Conocer la situación actual en España sobre las arbovirosis transmitidas por mosquitos del género *Aedes*, describiendo su distribución, capacidad para transmitir estos virus e identificando los casos importados y autóctonos de arbovirosis en España.

**Métodos:** Revisión bibliográfica de la literatura científica sobre el tema en estudio a través de bases de datos biomédicas (Pubmed, Scopus, BVS España y SCIELO España), libros y páginas webs (OMS, el CDC, ECDC, MSCBS, MosquitoAlert, etc).

**Resultados y discusión:** Tras la inclusión de las arbovirosis dentro del marco legal del catálogo de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) en 2015 y el comienzo de la vigilancia del ZIKV en febrero de 2016, los arbovirus comienzan a ser mejor vigilados en España. La gran mayoría de los casos detectados fueron importados. Los casos autóctonos detectados en 2010-2019 fueron los siguientes: 1 caso de CHIKV en Gandía (que acabó siendo un falso positivo), 7 casos de DENV, 7 casos de ZIKV y 5 casos autóctonos de WNV. En España, el género *Aedes* es de especial interés sanitario y se han observado estudios sobre especies como *Ae. albopictus* (en proceso de invasión de la península), *Ae. aegypti* y *Ae. japonicus* (especies detectadas esporádicamente en territorio español) con capacidad de transmisión de los arbovirus estudiados.

**Conclusiones:** Se ha demostrado la capacidad de transmisión de los arbovirus bajo estudio por parte de diferentes especies del género *Aedes*. A pesar del riesgo de transmisión existente en España, se han descrito muy pocos casos autóctonos, en comparación con los casos importados. Además, la competencia vectorial puede verse afectada por mutaciones o por un posible cambio climático.

**Palabras claves:** *Aedes*, España, arbovirus, Virus zika, Dengue, Virus Chikungunya, Virus del Nilo Occidental.

## ABSTRACT

**Background:** Arboviruses (arthropod-born viruses) are viruses characterized by using arthropods to replicate and transmit to vertebrates by their bite. *Aedes* are one of the arthropods capable of transmitting arboviruses to humans. The most important arboviruses transmitted by this genus in Spain are: the Chikungunya virus, the Dengue virus, the Zika virus and the West Nile virus.

**Objectives:** To know the current situation regarding arboviruses transmitted by mosquitoes of the *Aedes* genus in Spain, describing their distribution, their capacity to transmit these viruses and identify the imported and autochthonous cases of arboviruses in this country.

**Methods:** Bibliographic review of the scientific literature on the subject under study through biomedical databases (Pubmed, Scopus, BVS Spain and SCIELO Spain), books and websites (WHO, CDC, ECDC, MSCBS, MosquitoAlert...).

**Results and discussion:** After the inclusion of arboviruses within the legal framework of the Catalog of Notifiable Diseases (EDO) in 2015 and the start of ZIKV surveillance in February 2016, arboviruses are beginning to be better monitored in Spain. The vast majority of the cases detected were imported. The autochthonous cases detected in 2010-2019 were the following: 1 case of CHIKV in Gandía (which ended up being a false positive), 7 cases of DENV, 7 cases of ZIKV and 5 autochthonous cases of WNV. In Spain, the genus *Aedes* is of special health interest and studies have been observed on species such as *Ae. albopictus* (in the process of invasion of the peninsula), *Ae. aegypti* and *Ae. japonicus* (species sporadically detected in Spanish territory) with the transmission capacity of the arboviruses studied.

**Conclusions:** The transmission capacity of the arboviruses under study has been demonstrated by different species of the genus *Aedes*. Despite the risk of transmission existing in Spain, very few autochthonous cases compared to imported cases, have been described. Additionally, vector competition can be affected by mutations or possible climate change.

**Key words:** *Aedes*, Spain, Arboviruses, Zika virus, Dengue, Chikungunya virus, West Nile Virus.

## **ABREVIATURAS:**

**°C:** Grados centígrados

**%:** Porcentaje

**Ae:** Aedes

**ARN:** Ácido ribonucleico

**CCAES:** Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias

**CDC:** Centers for Disease Control and Prevention

**CHIKV:** Virus chikungunya

**CNM:** Centro Nacional de Microbiología

**DECS:** Descriptores en Ciencias de la Salud

**DENV:** Virus del dengue

**DENV-1:** Dengue serotipo 1

**DENV-2:** Dengue serotipo 2

**DENV-3:** Dengue serotipo 3

**DENV-4:** Dengue serotipo 4

**ECDC:** European Centre for Disease Control and Prevention

**EDO:** Enfermedad o enfermedades de Declaración Obligatoria

**ESPIII:** Emergencia de Salud Pública de importancia Internacional

**etc:** Etcétera

**EWRS:** Early Warning and Response System

**FTA:** Flinders Technology Associates

**ICTV:** International Committee on Taxonomy of Viruses

**ISCIII:** Instituto de Salud Carlos III

**ITIS:** Interagency Taxonomic Information System

**MESH:** Medical Subject Headings

**MSCBS:** Ministerio de Salud, Consumo y Bienestar Social.

**Nº:** Número

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**OPS:** Organización Panamericana de la Salud

**RENAVE:** Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

**WNV:** Virus del Nilo Occidental

**WHO:** World Health Organization

**ZIKV:** Virus zika.

# 1. INTRODUCCIÓN

Cada día se producen millones de desplazamientos de personas, animales y materiales, por tierra, mar y aire en todo el mundo. Esto se debe fundamentalmente, al comercio y al turismo internacional. Sin embargo, este fenómeno también ha facilitado la emergencia, reemergencia y globalización de agentes infecciosos y de sus vectores.

Un ejemplo son los mosquitos del género *Aedes*. Algunas de las especies incluidas en este género son consideradas como invasoras y presentan un riesgo para la salud pública, principalmente por su capacidad de transmisión de arbovirosis. Este hecho ha motivado la realización del presente trabajo.

## 1.1. Mosquitos del género *Aedes*

### 1.1.1. Situación taxonómica

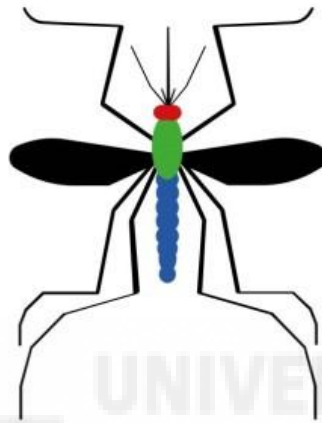
Los mosquitos del género *Aedes* son insectos alados. Dentro de este género encontramos 85 especies, algunas de las cuales con gran importancia para la salud pública<sup>1</sup>. La posición taxonómica de este género puede observarse en la Tabla 1.

|          |                           |
|----------|---------------------------|
| Reino    | Animalia                  |
| Filo     | Arthropoda                |
| Clase    | Insecta                   |
| Orden    | Diptera                   |
| Suborden | Nematocera                |
| Familia  | Culicidae                 |
| Género   | <i>Aedes</i> Meigen, 1818 |

**Tabla 1.** Situación taxonómica de los mosquitos del género *Aedes*<sup>1</sup>.

### 1.1.2. Características morfológicas y ciclo de vida

El cuerpo de los mosquitos se divide en tres partes: cabeza, tórax y abdomen. En la cabeza de pequeño tamaño que poseen los mosquitos se encuentran las antenas y la probóscide, aparato que las hembras usan para la hematofagia. A partir del tórax salen los 3 pares de patas y un par de alas. Al final del cuerpo se encuentra el abdomen, que después de picar a un animal o humano se llena de sangre<sup>2</sup>.



**Figura 1:** Rojo: Cabeza con las antenas; Verde: tórax con las patas y las alas; azul: abdomen (Fuente: MosquitoAlert)<sup>2</sup>.

Entre los mosquitos del género *Aedes*, existen diferencias morfológicas que permiten distinguir a las diversas especies de este género. A continuación, se describen únicamente aquellas especies de interés para este trabajo:

***Aedes albopictus***, conocido coloquialmente como el “mosquito tigre asiático”, es un mosquito pequeño de color negro con un patrón de rayas blancas en sus patas y abdomen, y presenta una única línea blanca central en la cabeza y en el escudo torácico<sup>2</sup>. El abdomen presenta una fina línea blanca perpendicular en cada segmento con pequeñas manchas triangulares en ambos laterales<sup>3</sup>.



**Figura 2.** Mosquito hembra de *Ae. albopictus*, donde se puede observar su abdomen lleno de sangre(Fuente: MosquitoAlert)<sup>4</sup>.

***Aedes aegypti*** es similar al mosquito *Ae. albopictus*, pues también presenta bandas blancas en sus patas y abdomen y ambos son de pequeño tamaño. La principal diferencia entre estas dos especies se encuentra en el tórax, ya que *Ae. aegypti* presenta un dibujo blanco en forma de lira. Además, *Ae. aegypti* es de color marrón oscuro, con una tonalidad más oscura (casi negra) en el abdomen. En el abdomen se puede observar el mismo patrón de líneas que *Ae. albopictus*, aunque *Ae. aegypti* tiene manchas blancas redondas en los laterales, y en la cabeza de *Ae. aegypti* se ve una línea blanca central y dos líneas laterales<sup>2,3</sup>.



**Figura 3.** Mosquito hembra *Ae. aegypti* picando a una persona (Fuente: MosquitoAlert)<sup>2</sup>.

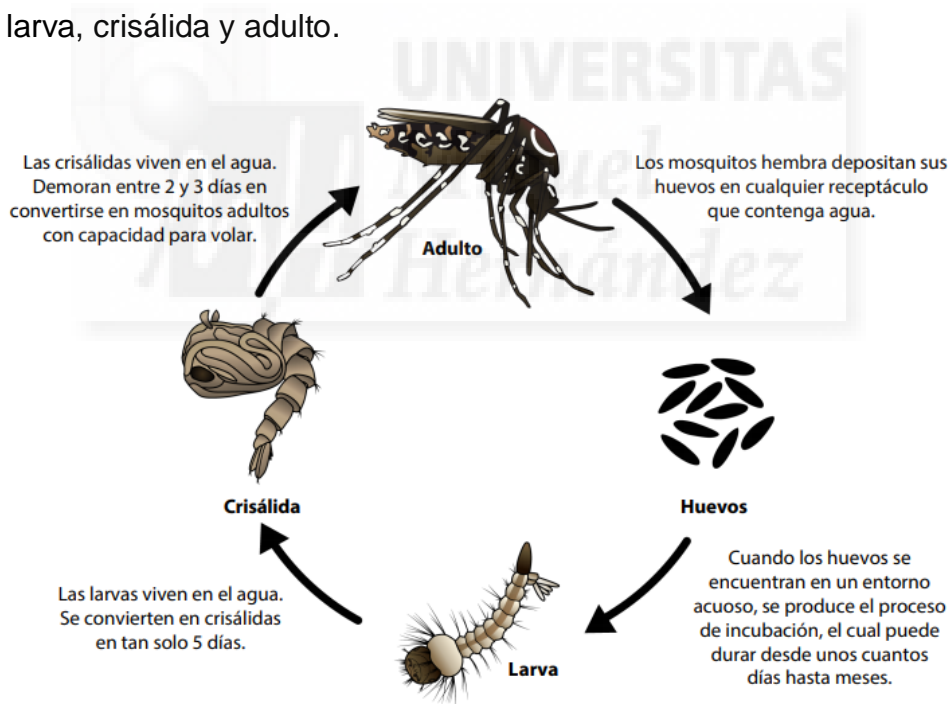


***Aedes japonicus*** es similar a las especies anteriormente citadas. Sin embargo, es más grande y tiene un color marrón más claro. La principal característica de este mosquito es que posee varias líneas doradas en el tórax<sup>5</sup>.



**Figura 4.** Mosquito *Ae. japonicus* (Fuente: MosquitoAlert)<sup>5</sup>.

El ciclo de vida de los mosquitos del género *Aedes* consta de 4 fases: huevo, larva, crisálida y adulto.



**Figura 5.** Ciclo biológico de *Ae. albopictus* y *Ae. aegypti* (Fuente: CDC)<sup>6</sup>.

Los mosquitos hembra adultos ponen sus huevos sobre las paredes húmedas de recipientes con agua y únicamente necesitan una pequeña cantidad de esta para depositar sus huevos, por lo que cualquier recipiente con agua, desde una taza hasta una fuente, se consideran adecuadas para la ovoposición.

Los huevos se adhieren sobre la pared y comienzan su proceso de incubación. Pueden sobrevivir sin estar dentro del agua por un periodo de hasta 8 meses y, además, son resistentes al calor y a la sequedad. Cabe destacar que *Ae. aegypti* se ve favorecido por el calor y por la humedad (climas tropicales y subtropicales) y tolera menos el frío que *Ae. albopictus*, ya que sus huevos no se pueden someter a la diapausa en invierno. Aunque los huevos de *Ae. albopictus* sí puedan someterse a diapausa en este periodo y llegar a sobrevivir en climas europeos, la tasa de supervivencia viral durante el invierno es baja<sup>6,7,7</sup>.

La eclosión de los huevos se produce cuando las condiciones de humedad y temperatura son adecuadas. Las larvas salen del huevo y se mantienen cerca de la superficie del agua respirando a través de un tubo situado en el extremo del abdomen, denominado sifón respiratorio. Son visibles y se alimentan de materia orgánica en sus 4 fases larvarias. En tan solo 5 días, las larvas logran convertirse en crisálidas o pupas, que también viven en el agua. En esta etapa no se alimentan y es en la que se producen los cambios necesarios para convertirse en un mosquito adulto. Cuando acaba esta metamorfosis, el mosquito emerge de la crisálida en su forma alada<sup>6,8</sup>.

El mosquito adulto se alimenta inicialmente de jugos vegetales dulces y néctar para satisfacer sus necesidades energéticas. Sin embargo, únicamente las hembras se alimentan de sangre proveniente de animales o humanos, con el objetivo de producir sus huevos. *Ae. aegypti* se alimenta principalmente de sangre humana, tendiendo a encontrarse en asentamientos humanos en interiores. *Ae. albopictus* se alimenta de una mayor variedad de vertebrados, tendiendo a encontrarse cerca de viviendas o áreas agrestes. Después de alimentarse, buscan un entorno adecuado para depositar sus huevos, aunque no vuelan largas distancias<sup>6-8</sup>.

## **1.2. Arbovirus**

### **1.2.1. Definición de arbovirus**

Los arbovirus (arthropod-borne-virus) se definen como virus que se replican en los artrópodos para después ser transmitidos a los vertebrados. Los artrópodos se infectan al alimentarse de la sangre de un vertebrado infectado durante su periodo de viremia. Después de la proliferación del virus en el vector y su llegada a las glándulas salivares, la hembra puede transmitirlo a otro vertebrado durante la hematofagia (transmisión horizontal) o puede transmitirlo a su descendencia (transmisión transovárica o transmisión vertical)<sup>9</sup>.

Aunque los arbovirus son mayoritariamente de naturaleza zoonótica, al menos un 25% del total catalogado se ha podido evidenciar en afecciones humanas (arbovirosis) de diferente gravedad<sup>10</sup>. Estos virus pueden tener un ciclo de transmisión selvático, en el que los seres humanos pueden ser infectados y debido al bajo nivel de viremia que generan son considerados “hospedadores sin salida; o pueden tener un ciclo de transmisión urbano/epidémico, en el que los arbovirus se adaptan completamente al hospedador humano y se transmiten por vectores sin la necesidad de amplificación en reservorios animales<sup>11</sup>.

### **1.2.2. Arbovirus transmitidos por mosquitos del género *Aedes***

Debido a la expansión de los mosquitos por todo el mundo, a la alimentación hematófaga de las hembras, a la presencia de algunas especies con preferencia para picar a humanos y a la capacidad de amplificación de virus que poseen ciertos géneros y especies, se puede considerar a los mosquitos los principales vectores de arbovirus.

El ciclo natural de transmisión de los arbovirus involucra principalmente a los mosquitos del género, *Aedes*, *Anopheles*, *Culex*, *Haemagogus* y *Psorophora*<sup>12</sup>. Sin embargo, esta revisión está enfocada en los arbovirus transmitidos por mosquitos del género *Aedes*. La Tabla 2 presenta los virus detectados en este género en base a estudios de aislamiento en poblaciones naturales y/o de laboratorio con sus posiciones taxonómicas corregidas por las

actualmente aceptadas por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus<sup>10,13-</sup>

16.

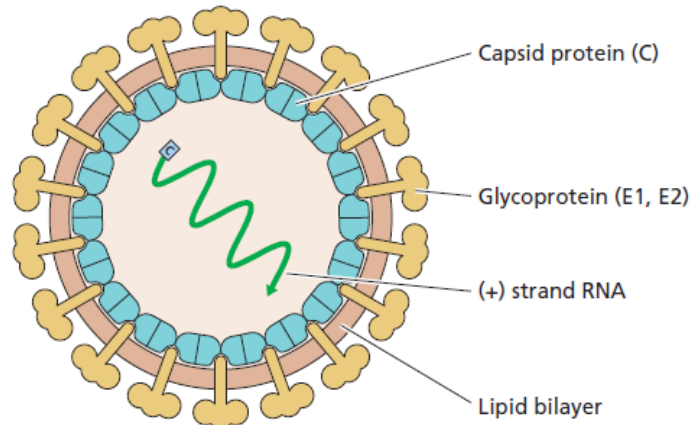
| FAMILIA                        | GÉNERO                        | VIRUS  |
|--------------------------------|-------------------------------|--|
| <b><i>Flaviviridae</i></b>     | <b><i>Flavivirus</i></b>      | Dengue (serotipos del 1 al 4), Zika, Virus del Nilo Occidental, Fiebre Amarilla, Usutu, encefalitis japonesa y encefalitis de San Luis.                            |
| <b><i>Togaviridae</i></b>      | <b><i>Alphavirus</i></b>      | Chikungunya, Ross River, Mayaro, Sindibis, Getah, Barmah Forest virus, encefalitis equina del Este, encefalitis equina del Oeste y encefalitis equina de Venezuela |
| <b><i>Peribunyaviridae</i></b> | <b><i>Orthobunyavirus</i></b> | Batai, Tahyna, encefalitis de California, La Crosse, Potosi, Cache Valley, Tensaw, Keytone, Inkoo Chatanga, M San Angelo, Jamestown Canyon, Trivittatus, Oropuche. |
| <b><i>Phenuviridae</i></b>     | <b><i>Phlebovirus</i></b>     | Fiebre del Valle del Rift  |
| <b><i>Reoviridae</i></b>       | <b><i>Orbivirus</i></b>       | Orungo   |
| <b><i>Reoviridae</i></b>       | <b><i>Seadornavirus</i></b>   | Banna virus  |
| <b><i>Nodaviridae</i></b>      | <b><i>Alphanodavirus</i></b>  | Nodamura   |

**Tabla 2.** Virus detectados en mosquitos del género *Aedes*.

A pesar de la gran cantidad de arbovirus que pueden transmitirse a partir de la picadura de los mosquitos del género *Aedes*, únicamente se estudiarán aquellos virus emergentes y reemergentes con mayor relevancia en la actualidad dentro del territorio español: Dengue, Zika, Virus del Nilo Occidental y Chikungunya. Aunque la fiebre amarilla se transmita por mosquitos del género *Aedes* y cause una grave enfermedad, no se estudiará en este trabajo porque en España se encuentra actualmente erradicada y además, se dispone de una vacuna altamente eficaz y segura destinada a la prevención en habitantes y viajeros en zonas de riesgo<sup>17</sup>.

- **Virus del Chikungunya (CHIKV)**

El virus de la fiebre Chikungunya es un alfavirus<sup>18</sup> perteneciente a la familia *Togaviridae*. Tiene una bicapa lipídica y ARN monocatenario positivo<sup>19</sup>. Además del género *Alfavirus*, en esta familia se incluye también el género *Ruvivirus*<sup>14</sup>,



**Figura 6:** Estructura del virión de la familia *Togaviridae*<sup>19</sup>.

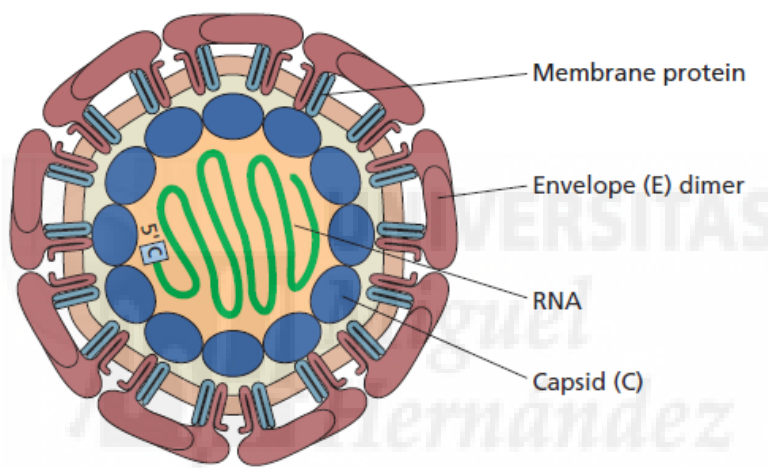
El virus se transmite generalmente por la picadura de *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus*<sup>18</sup>. Raramente se transmite de madre a recién nacido en el momento del parto y en teoría, el virus podría propagarse a través de una transfusión de sangre, pero hasta la fecha no hay informes conocidos de que esto suceda<sup>20</sup>.

La fiebre Chikungunya se caracteriza por la aparición súbita de fiebre, generalmente acompañada de dolores articulares que suelen ser muy debilitantes, pero generalmente desaparecen a los pocos días, aunque pueden durar varias semanas o meses. De hecho, el término “Chikungunya” proviene del idioma Kimakonde que significa “doblarse”, en alusión al aspecto encorvado de los pacientes debido a los dolores articulares. Los síntomas suelen ser leves y la infección puede pasar inadvertida o diagnosticarse erróneamente como dengue. Además, el porcentaje de asintomáticos puede llegar al 28%. Las complicaciones graves no son frecuentes, pero en personas mayores la enfermedad puede complicarse y producir la muerte del paciente<sup>18,21</sup>.

No existe ningún antivírico específico para tratar la fiebre del Chikungunya. El tratamiento es sintomático, destinado a aliviar el dolor articular con antipiréticos, analgésicos y líquidos suficientes<sup>18</sup>.

- **Virus del Dengue (DENV)**

El virus del dengue pertenece a la familia *Flaviviridae*. Presentan envoltura lipídica y ARN monocatenario positivo<sup>19</sup>. El dengue se incluye en el género de los flavivirus, junto con el virus de la fiebre amarilla, el virus del Nilo occidental y el virus Zika. En esta familia también se incluyen los géneros *Hepacivirus*, *Pestivirus* y *Pegivirus*<sup>14</sup>.



**Figura 7:** Estructura del virión de la familia *Flaviviridae*<sup>19</sup>.

El virus del Dengue presenta cuatro serotipos distintos, pero estrechamente emparentados: DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4<sup>22</sup>.

El vector principal del virus del Dengue es el mosquito *Ae. aegypti* y el vector secundario es el mosquito *Ae. albopictus*<sup>22</sup>. Las mujeres infectadas con dengue pueden transmitir el virus al feto durante el embarazo o alrededor del momento del parto y en raras ocasiones puede transmitirse por medio de una transfusión sanguínea, trasplante de órganos o una lesión causada por el pinchazo de una aguja<sup>23</sup>.

La gran mayoría de casos de infección por DENV suelen ser asintomáticos, aunque en algunos casos se puede producir fiebre elevada (40°C) acompañada de al menos 2 de estos síntomas: dolor de cabeza intenso, dolor muscular y articular, náuseas, vómitos, dolor retroorbital, agrandamiento de los ganglios linfáticos o exantema. Los síntomas presentan un periodo de incubación de 4 a 10 días y duran de 2 a 7 días. En ocasiones puede avanzar hasta un cuadro potencialmente mortal llamado dengue grave. Cabe destacar que, si un paciente se recupera de la infección, adquiere inmunidad de por vida contra el serotipo con el que haya sido infectado y la inmunidad cruzada a otros serotipos es parcial y temporal. Sin embargo, infecciones posteriores o secundarias causadas por otros serotipos aumentan el riesgo de padecer dengue grave<sup>22</sup>.

No existe tratamiento específico para el dengue. En caso de dengue grave, una precoz detección y una correcta asistencia sanitaria (esencial mantener el volumen de los líquidos corporales) puede reducir la tasa de mortalidad de más del 20% a menos del 1%<sup>22</sup>.

- **Virus del Zika (ZIKV)**

El virus Zika es un flavivirus cuya transmisión a humanos se produce principalmente por mosquitos del género *Aedes* (en especial por *Ae. aegypti*) infectados por el ZIKV, aunque también hay evidencia de otras formas de transmisión: por contacto sexual, transfusiones de sangre y productos sanguíneos, trasplantes de órganos y de la madre al feto durante el embarazo (transmisión vertical)<sup>24</sup>.

El periodo de incubación estimado de la enfermedad es de 3 a 14 días. La mayoría de las personas son asintomáticas<sup>24</sup> y tan solo 1 de cada 4 personas desarrolla síntomas, generalmente de carácter leve con una duración de 2 a 7 días<sup>25</sup>. Los síntomas consisten en fiebre, erupciones cutáneas, conjuntivitis, dolores musculares y articulares, malestar y cefaleas<sup>24</sup>. Además, existe una posible asociación temporal y espacial entre la infección por virus Zika y el aumento de casos detectados de malformaciones congénitas y complicaciones

neurológicas, motivo que llevó a la OMS el 1 de febrero de 2016 a declarar una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII)<sup>26</sup>.

No hay tratamiento para la infección por ZIKV ni para las enfermedades asociadas. Los pacientes con síntomas como fiebre, erupciones cutáneas o artralgias deben reposar, beber líquidos suficientes y tomar analgésicos y antipiréticos si son necesarios<sup>24</sup>.

- **Virus del Nilo Occidental (WNV)**

El virus del Nilo Occidental es un flavivirus transmitido principalmente por el género *Culex*, aunque *Ae. albopictus* también es un vector competente<sup>27</sup>. El virus también se puede transmitir por el contacto con animales infectados o con su sangre u otros tejidos. Se han notificado unos pocos casos de infección en seres humanos por trasplantes de órganos, transfusiones sanguíneas, leche materna y únicamente se ha notificado un caso de transmisión transplacentaria de la madre al hijo. También se han documentado casos de transmisión del virus a personal de laboratorio<sup>28</sup>.

La infección por WNV es asintomática en aproximadamente un 80% de las personas infectadas. En las demás, puede causar la fiebre del Nilo occidental o una afección grave. La fiebre del Nilo occidental se caracteriza por fiebre, dolores de cabeza, cansancio, dolores corporales, náuseas, vómitos y, a veces, erupción cutánea y agrandamiento de ganglios linfáticos. La afección grave se trata de una enfermedad neuroinvasiva que puede producir fiebre elevada, coma y parálisis, entre otros<sup>28</sup>.

No existen tratamientos antivirales específicos. Se pueden usar analgésicos sin receta para disminuir la fiebre y aliviar algunos síntomas. En pacientes con afección neuroinvasiva se recomienda adoptar medidas de sostén: generalmente se requiere la hospitalización, administración de fluidoterapia y del tratamiento sintomático, apoyo respiratorio y prevención de infecciones secundarias<sup>28,29</sup>.



## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo general**

Conocer la situación actual en España sobre las principales arbovirosis transmitidas por mosquitos del género *Aedes*.

### **2.2. Objetivos específicos**

- Conocer las especies de mosquitos *Aedes* presentes o con riesgo de introducción en España
- Describir la capacidad de transmisión de arbovirus por mosquitos del género *Aedes* encontrados en España.
- Documentar la presencia en España de casos importados de arbovirosis.
- Investigar la aparición de casos autóctonos de arbovirosis.

## **3. METODOLOGÍA**

### **3.1. Diseño**

Este trabajo se basa en la realización de una revisión bibliográfica narrativa de la literatura científica sobre la situación actual en España de las arbovirosis transmitidas por el mosquito *Aedes*.

### **3.2. Estrategia de búsqueda**

Después del establecimiento del tema a tratar en este trabajo, se comenzó a planificar la estrategia de búsqueda para la revisión bibliográfica. Primero, se buscaron las palabras claves en la web “Consulta al DeCs” de la Biblioteca Virtual en Salud utilizando la herramienta “Consulta por Índice permutado”. Una vez buscadas las palabras clave, se usó el descriptor en inglés “MeSH” para realizar la búsqueda bibliográfica.

La estrategia de búsqueda en las bases de datos consistió en una combinación de palabras clave. Se fijaron las palabras clave “*Aedes*” y “Spain”

ya que únicamente interesa obtener información sobre las arbovirosis transmitidas por *Aedes* en España. La tercera palabra correspondiente a los arbovirus fue la que varió, con el objetivo de obtener la mayor cantidad de información posible sobre los arbovirus:

| 1ª PALABRA CLAVE | 2ª PALABRA CLAVE | 3ª PALABRA CLAVE  |
|------------------|------------------|-------------------|
| <i>Aedes</i>     | Spain            | Arboviruses       |
|                  |                  | Zika virus        |
|                  |                  | Dengue            |
|                  |                  | Chikungunya virus |
|                  |                  | West Nile Virus   |

**Tabla 3.** Combinación de palabras clave para la búsqueda bibliográfica.

Para la realización de esta revisión bibliográfica se revisaron principalmente 3 fuentes de información: libros, páginas web de instituciones y organizaciones, y bases de datos:

- **Libros**

- “Skalka AM, Flint J, Rall GF, Racaniello VR. Principles of Virology, Volume I: Molecular Biology. 4th ed. Washington, USA: American Society of Microbiology; 2015”.
- “Becker N, Petric D, Zgomba M, Boase C, Madon M, Dahl C, et al. Mosquitoes and Their Control. 2nd ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010”.

- **Páginas webs de instituciones, organizaciones y empresas**

- Organización Mundial de la Salud (OMS)
- Interagency Taxonomic Information System (ITIS)
- International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)
- Centre for Disease Prevention And Control (CDC)
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)
- Organización Panamericana de la Salud (OPS)
- Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES)

- Mosquito alert
- Biogents AG (empresa especializada en mosquitos)
- **Bases de datos**
  - PubMed: Se accedió a PubMed a través de Google y se realizó la búsqueda en el apartado “MeSH Database”.
  - Scopus: Se accedió a Scopus a través de la Biblioteca Digital de la Universidad Miguel Hernández y se ejecutó la búsqueda mediante la herramienta “Document search”, buscando por título, resumen y palabras claves.
  - BVS España: A través de Google se ingresó en la BVS España, precisamente en el subapartado “Búsqueda avanzada” y se buscó por título, resumen y asunto.
  - SciELO España: Se buscó a través de Google esta página y dentro de ella se seleccionó la opción “búsqueda de artículos” y se buscó seleccionando “todos los índices”.

### 3.3. Criterios de búsqueda

Una vez establecida la estrategia de búsqueda, se comenzó la búsqueda bibliográfica. Para realizar esta búsqueda se utilizaron una serie de criterios de inclusión y de exclusión para que los artículos encontrados sean específicos de esta revisión:

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**
  - Artículos que traten sobre las arbovirosis transmitidas por el mosquito *Aedes* (o sospecha de que ha sido por este mosquito) en territorio español.
  - Artículos que cumplan con cualquiera de los objetivos específicos (describir la capacidad de transmisión de arbovirosis por parte de mosquitos del género *Aedes* encontrados en España y conocer los casos importados y los casos autóctonos de arbovirosis en España).
- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Artículos que hablen de arbovirosis transmitidas por cualquier otro vector diferente al mosquito *Aedes*.
- Artículos donde únicamente se muestren técnicas diagnósticas, tratamientos o manifestaciones clínicas de las arbovirosis.
- Artículos que hablen exclusivamente sobre la morfología, medidas de control para los mosquitos (como resistencia a insecticidas), alimentación o cualquier otra cuestión diferente del tema en estudio.

La restricción utilizada para esta búsqueda fue por antigüedad de los artículos, y únicamente se revisaron artículos publicados desde 2010 hasta la actualidad, para así conocer los artículos más actuales sobre el tema en estudio. No se utilizó la restricción “humans” debido a que en esta revisión sí que interesaba el comportamiento del mosquito para poder entender su distribución actual en la península Ibérica y así entender a qué riesgo de transmisión autóctona de arbovirosis se encuentra la población española.

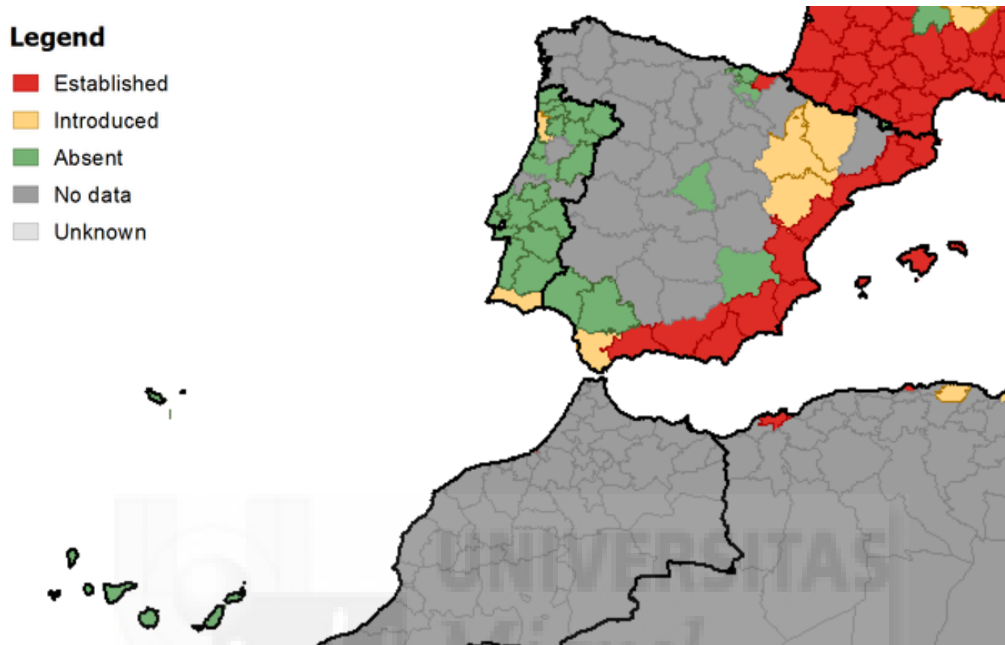
Además, se realizaron búsquedas adicionales en diferentes dominios de internet a partir de la información obtenida en las referencias encontradas con el objetivo de completar dicha información.

## **4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **4.1. Introducción y diseminación de *Aedes* en España**

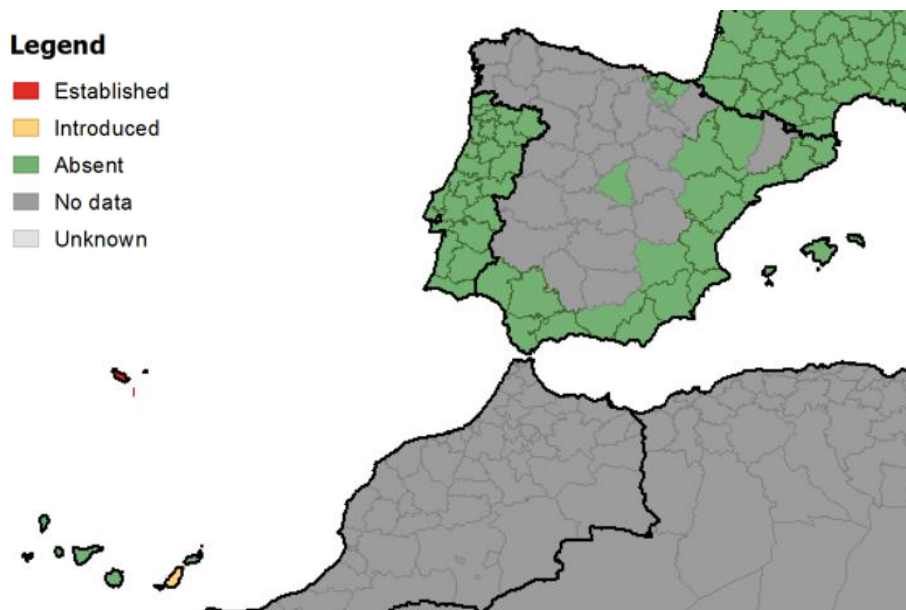
El mosquito *Ae. albopictus* fue detectado en España por primera vez en 2004, en Sant Cugat del Vallès (Barcelona). Posiblemente su entrada fuera desde Francia, donde unos años antes se había detectado en almacenes de neumáticos usados. Se ha expandido a lo largo del mediterráneo, donde ha conseguido establecerse; y ha avanzado hacia el interior<sup>30</sup>.

En 2017 se detectó por primera vez en la comunidad de Madrid y se confirmó de nuevo su presencia al año siguiente. En verano de 2018 se detectó en diversos municipios de Extremadura<sup>30</sup>. La figura 8 muestra la distribución más reciente de *Ae. Albopictus* en la península ibérica y en territorio español.



**Figura 8:** Distribución de *Ae. albopictus* en agosto del 2019 (Datos del ECDC)<sup>31</sup>.

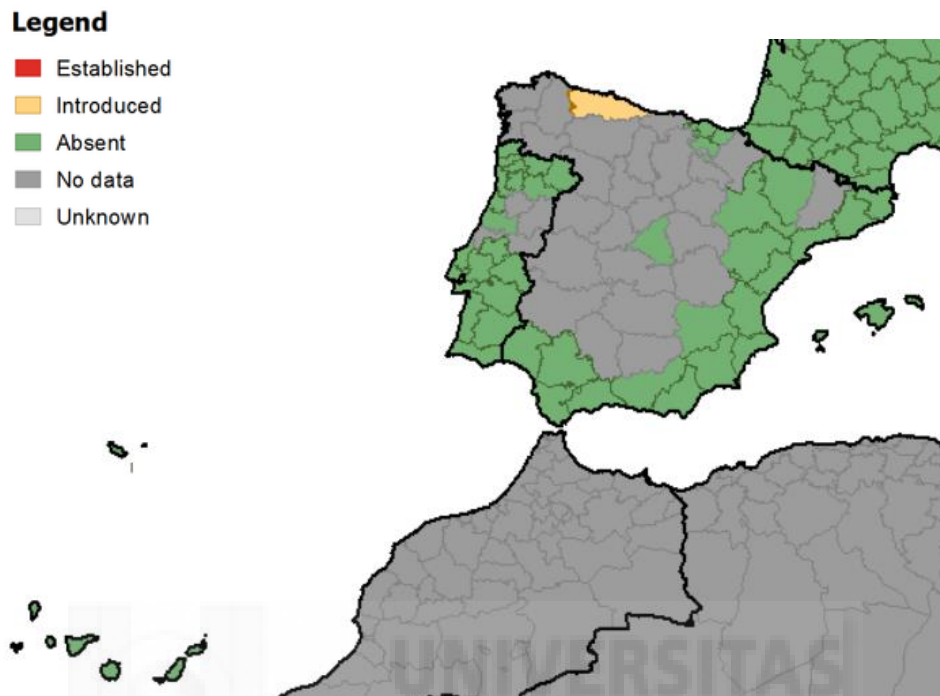
El mosquito *Ae. aegypti* se consideraba eliminado en España desde mediados del siglo XX y su última detección documentada se registró en 1939 en una ciudad de Barcelona. El 12 de diciembre de 2017 se notificó la detección de *Ae. aegypti* en la isla de Fuerteventura (Islas Canarias) en un área geográfica limitada correspondiente a una zona residencial cerca del puerto. El Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitaria (CCAES) sostiene que la localización precoz e inicialmente delimitada del mosquito, las características climáticas de Fuerteventura (clima seco y muy cálido) y la implementación oportuna de las medidas de control podrían facilitar su eliminación. Por ello, el CCAES considera que el riesgo de establecimiento del vector en Fuerteventura es bajo, aunque se tendrá que reevaluar a medida que se reciba información de la vigilancia entomológica<sup>32</sup>. Sin embargo, el aumento global de la temperatura media y la globalización podrían favorecer su llegada<sup>30</sup>. La figura 9 muestra la distribución más reciente de *Ae. aegypti* en la península ibérica y en territorio español.



**Figura 9:** Distribución de *Ae. aegypti* en julio del 2019 (Datos del ECDC)<sup>33</sup>.

El 10 de julio de 2018 se confirmó la primera detección en España (y la primera en el Sur de Europa) de ejemplares de *Ae. japonicus* en una zona delimitada del concejo de Siero (Principado de Asturias). El descubrimiento de este mosquito tuvo lugar gracias a la participación ciudadana a través de la plataforma Mosquito Alert, un proyecto de ciencia ciudadana destinado a luchar contra los mosquitos vectores de enfermedades. Se solicitó más información al ciudadano que había enviado la fotografía y este envió al equipo un grupo de larvas y un ejemplar adulto en buen estado que permitieron confirmar la presencia de esta especie. Los resultados de las primeras investigaciones apuntan a que en esa zona el vector puede llevar un tiempo establecido, pero el CCAES considera que es necesario seguir estudiándolo para determinar su extensión, su comportamiento, el origen del mosquito, los posibles mecanismos de introducción y las implicaciones del establecimiento de este mosquito tanto para Asturias como para otras comunidades autónomas<sup>34</sup>. La figura 10 muestra

la distribución más reciente de *Ae. japonicus* en la península ibérica y en territorio español.



**Figura 10:** Distribución de *Ae. japonicus* en agosto del 2019 (Datos del ECDC) <sup>35</sup>.

España tiene uno de los niveles de riesgo de transmisión autóctona de arbovirus más altos de Europa, debido a la alta densidad del mosquito *Ae. albopictus* y a la gran afluencia turística desde zonas endémicas<sup>36</sup>. Además, la posible reintroducción del mosquito *Ae. aegypti* también podría contribuir al riesgo potencial de transmisión autóctona<sup>37</sup>. En el caso de *Ae. japonicus*, se ha demostrado su competencia para el DENV, CHIKV<sup>38</sup> y WNV<sup>39</sup>, por lo que en caso de introducción también sería posible su participación en una posible transmisión autóctona vectorial.

Además, hay que tener en cuenta a ciertas especies nativas de España, como *Ae. vittatus*, que presenta capacidad constatada para transmitir arbovirus y se ha visto involucrada en la transmisión a humanos de dichos virus<sup>10,40,41</sup>. No obstante, Bueno Marí R. y Jimenez Peydró R. consideran que dada su distribución en áreas rurales y la ausencia de otros reservorios hace prácticamente inviable la transmisión de arbovirosis de este mosquito, por lo que

esta especie probablemente supone un riesgo mínimo para generar casos autóctonos por transmisión vectorial en España<sup>10</sup>.

## **4.2. Arbovirosis transmitidas por *Aedes* en España**

No es hasta 2013 cuando se publica un nuevo catálogo de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) para ser utilizado por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), en el que se incluyeron protocolos para el chikungunya, el dengue y el WNV. Sin embargo, no se incluyen dentro del marco legal hasta marzo de 2015, prolongando por un periodo de 2 años la posible subestimación de casos importados de arbovirus<sup>37,42</sup>.

La vigilancia del ZIKV no comienza hasta febrero de 2016, a raíz del brote ocurrido en América Latina y a raíz de la declaración de la ESPII. Desde entonces, esta enfermedad se monitoriza a través de la RENAVE, y a partir de este momento se comenzó a declarar casos (algunos de forma retrospectiva). Al igual que con los otros arbovirus, es posible que antes de la vigilancia la infección por ZIKV haya sido infradiagnosticada<sup>43,44</sup>.

### **4.2.1. Virus del Chikungunya (CHIKV)**

- **Capacidad de transmisión del CHKV por mosquitos *Aedes***

La transmisión a humanos del virus chikungunya se produce principalmente a través de la picadura de los mosquitos *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus*<sup>10,37,45</sup>. A pesar de que *Ae. albopictus* es un vector menos eficiente para la transmisión del CHIKV y del DENV, se considera el vector más relevante en Europa por su mejor adaptación a climas templados y por su plasticidad ecológica<sup>7</sup>. Además, la competencia vectorial del mosquito *Ae. albopictus* para el CHIKV y el DENV puede verse afectada por el cambio climático, y eso podría explicar el aumento de brotes en el sur de Europa<sup>7</sup>.

Cabe mencionar que tanto *Ae. aegypti* como *Ae. albopictus* son especies capaces de transmitir el CHIKV a su progenie<sup>10</sup> y esto supone que los descendientes de los mosquitos hembra infectados estén infectados desde el



inicio de sus vidas, aumentando las posibilidades de transmitir el virus y de producir casos autóctonos.

Por otro lado, parece ser que una mutación (A226V) en el gen que codifica para la proteína de envoltura E1 de las cepas de CHIKV circulantes del linaje indio, que a su vez había evolucionado a partir del linaje africano, es la causante de la mejora de la mejor adaptación viral a *Ae. albopictus*. Sin embargo, la cepa del linaje asiático se transmite más eficientemente por *Ae. aegypti* y tiene una peor aptitud para *Ae. albopictus*<sup>37,45,46</sup>

- **Casos importados de CHIKV en España**

Desde 2006 se empiezan a diagnosticar casos importados de chikungunya en España y la mayoría de ellos detectados en 2006 y 2007, coincidiendo con brotes producidos en las Islas Occidentales del Océano Índico y en la India. La mitad de los casos importados regresaron a zonas donde el vector está presente<sup>37,42</sup>. España notificó 697 casos de infección por CHIKV desde 2010 hasta 2018 (datos del ECDC): en 2010 no se notificó ningún caso y 2014 (n=272) y 2015 (n= 234) fueron los años en los que más casos se notificaron<sup>47</sup>. En 2013 hubo numerosos casos de chikungunya reportados desde el Caribe, que supuso un aumento de casos importados en España<sup>42</sup>.

En la siguiente tabla se describen cuatro estudios que describen series de casos importados de chikungunya:

| AUTOR PRINCIPAL                                 | FUENTE  | PERIODO DE ESTUDIO                           | CASOS DETECTADOS  | DESTINO PRINCIPAL   |
|---|---|--|---|---|
| <b>Fernández-García MD y col.</b> <sup>45</sup> | Base de datos de diagnóstico del laboratorio del Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)         | Entre 1 de enero de 2008 y 31 diciembre 2014 | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1371 casos sospechosos; 264 (19%) confirmados:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pico máximo en junio.</li> <li>- En 2014 hubo 234 casos confirmados y los otros 30 entre 2009 y 2013.</li> <li>- 159/264 (60%) eran mujeres y la mediana de edad es de 43 años.</li> <li>- Entre 2008 y 2014, Madrid (150 casos, 57%) y Cataluña (44 casos, 17%) tuvieron el mayor número de notificaciones.</li> <li>- Entre 2008 y 2014, 66/264 (25%) casos en regiones donde <i>Ae. albopictus</i> está presente y 6 de estos fueron virémicos (PCR positivos) en España. En 2014, 33 casos importados estuvieron en regiones con presencia de <i>Ae. albopictus</i> y durante su periodo activo. 3/33 eran virémicos en España.</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Entre 2008 y 2013, el destino del viaje era conocido por 19/30 casos confirmados:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 17 casos habrían viajado a Asia. Los más visitados son Indonesia (n=5) e India (n=5).</li> <li>- 2 casos habrían viajado a África (Camerún y Guinea Ecuatorial)</li> </ul> </li> <li>▪ De los 234 casos en 2014, se conocía el historial de viaje en 220 pacientes:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 213 viajaron a América (Venezuela, Haití y República Dominicana fueron los países más visitados): 154 casos habrían viajado al Caribe y 59 casos habrían visitado América Central y del Sur</li> <li>- 5 casos habían visitado África</li> <li>- 2 casos habían visitado Asia</li> </ul> </li> </ul> |
| <b>Bocanegra C y col.</b> <sup>46</sup>         | Tres unidades de Medicina Tropical de Barcelona incluidas en el Programa Internacional de Salud del Instituto Catalán de la Salud | Desde mayo de 2014 hasta abril de 2014       | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 42 casos confirmados/probables:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 18/42 (42,9%) eran hombres y la mediana de edad de 34,6 años. No se encontraron diferencias significativas al comparar edad y sexo con otras variables.</li> <li>- Se confirmaron 34/42 casos de CHIKV a través de estudios serológicos por IgM. En 3/42 (7,1%) se detectó viremia por RT-PCR en el momento del diagnóstico (1 paciente presentó IgM y RT-PCR positiva). El análisis filogenético de 2/3 casos virémicos reveló que las cepas de CHIKV pertenecían al linaje asiático y se agruparon junto con otras secuencias del Caribe.</li> </ul> </li> </ul>  | Todos de América. De los 42 casos confirmados/probables el origen fue: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 19 casos (45,2%) de la República Dominicana</li> <li>- 6 casos (14,3%) de Venezuela</li> <li>- 6 casos (14,3%) de Colombia</li> </ul>   |
| <b>Requena-Méndez A y col.</b> <sup>48</sup>    | No se especifica.   | Entre abril y junio de 2014                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 10 casos confirmados/probables               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4/10 (40%) eran mujeres y la mediana de edad de 45,7 años.</li> <li>- 9 casos residieron en Cataluña y 1 en Cuenca.</li> <li>- 5/10 se consideran confirmados por laboratorio por RT-PCR (periodo de viremia en el momento del diagnóstico). Un caso confirmado de genotipo asiático, y en el árbol filogenético, la secuencia se agrupaba con otras secuencias de CHIKV del Caribe.</li> <li>- Los otros 5/10 casos se consideraron probables al ser positivo ante IgG e IgM.</li> </ul> </li> </ul>  | De los 10 casos confirmados/probables (todos procedentes de América), el origen más común fue desde los siguientes países: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 7/10 de República Dominicana</li> <li>- 2/10 de Haití</li> <li>- 1/10 de República Dominicana y de Haití</li> </ul>   |
| <b>Collantes F y col.</b> <sup>42</sup>         | Centro Nacional de Epidemiología (isciii)   | Año 2004-2014                                | Se confirmaron 266 casos; 70 de los casos confirmados se detectaron en Cataluña, donde <i>Ae. albopictus</i> está bien establecido.   | La mayoría proveniente de América Latina (96%), principalmente de la República Dominicana (69%)   |

**Tabla 4.** Estudios con informes de casos importados de infección por CHIKV en España.

El resultado que se ajusta mejor a la realidad pertenece al trabajo de Fernández-García MD y col. ya que es el segundo estudio que abarca mayor periodo de tiempo (2008-2014), solo superado por la revisión de Collantes F y col. aunque en este trabajo no se desglosan los datos. Muchos de los casos se han detectado en Cataluña, zona donde el vector transmisor de esta enfermedad se encuentra presente (*Ae. albopictus*). El 2014 fue el año con mayor número de casos importados. De hecho, los trabajos de Bocanegra C y col. y Requena-Méndez A y col. pertenecen a este año. En la última columna de la tabla se puede

observar que la inmensa mayoría de los casos importados provienen de América Latina. La presencia de CHIKV en América desde diciembre de 2013 y la relación histórica, cultural y lingüística entre los países de Latinoamérica y España han podido ser las principales causas de la llegada de inmigrantes y turistas a España así como el regreso de viajeros que habían visitado a sus familias en extranjero<sup>46</sup>.

- **Casos autóctonos de chikungunya en España**

Fernandez-Garcia MD y col. establecieron que el riesgo de transmisión autóctona en España podría ser elevado debido a la gran cantidad de viajeros que regresan desde zonas endémicas y a la existencia del vector competente, teniendo en cuenta que en Francia en el año 2010 se produjo dicha transmisión autóctona a partir de 2 casos importados<sup>45</sup>. Sin embargo, debido a la alerta declarada en Francia, el gobierno español realizó una evaluación rápida de riesgo de CHIKV y estableció un riesgo medio<sup>42</sup>.

Fernandez-Garcia MD y col. sostienen que al realizar evaluaciones de riesgo de transmisión local en España es importante tener en cuenta a las cepas del virus Chikungunya con la mutación viral A226V (por la mejor adaptación viral en *Ae. albopictus*), además de destacar la capacidad de *Ae. albopictus* para pasar el invierno de manera efectiva hasta la próxima temporada de calor<sup>45</sup>. Lillepold K y col. sostienen que un cambio climático futuro podría dar lugar a inviernos más suaves que permitan la hibernación viral en los huevos y, en consecuencia, se puedan producir brotes sostenidos<sup>7</sup>. Sin embargo, afirman que aunque un brote de CHIKV y DENV no sea inesperado, el riesgo de brotes sostenidos es bajo<sup>7</sup>.

El 3 de agosto de 2015 España notificó, a través de EWRS (*Early Warning and Response System*) un posible caso de infección autóctona por CHIKV, en Gandía (Comunidad Valenciana). Este podría ser el primer caso en el que un individuo sin antecedentes de viaje a un área endémica de chikungunya haya sido infectado por el virus. El caso era un varón de 60 años, que desarrolló síntomas el 7 de julio mientras viajaba por Francia y buscó atención médica el 8

de julio mientras aún estaba en Francia. El 11 de julio, tras su regreso a España, el paciente fue hospitalizado y el 16 de julio fue dado de alta. Se recogieron muestras de sangre el 23 de julio y el 31 se confirmó en el laboratorio como positivo para CHIKV gracias a la identificación de IgM en suero mediante la técnica ELISA. Durante su periodo de incubación y su periodo sintomático, el paciente estuvo en la Comunidad Valenciana y en el sur de Francia (Languedoo-Rosellón), donde el vector *Ae. albopictus* se ha demostrado que está presente. A pesar de que todo apuntaba a que este sería el primer caso autóctono de CHIKV en España, el 11 de septiembre de 2015 las autoridades valencianas comunicaron que este caso se trataba de un falso positivo, ya que la investigación realizada en el laboratorio de referencia nacional situado en Madrid no confirmó los resultados<sup>49-51</sup>.

#### **4.2.2. Virus del Dengue (DENV)**

- **Capacidad de transmisión de DENV por mosquitos *Aedes***

El papel que puede desempeñar *Ae. albopictus* en la transmisión del DENV es relativamente menor en comparación con *Ae. aegypti*, esto podría deberse a las tasas de diseminación del DENV desde el intestino medio hacia otros tejidos, que son significativamente más bajas en *Ae. albopictus* que en *Ae. aegypti*; a la diferencia en la preferencia de alimentación, ya que *Ae. albopictus* se alimenta de animales y humanos mientras que *Ae. aegypti* solo de humanos; y a la competencia reducida del vector *Ae. albopictus*<sup>52</sup>

Brustolin M y col. (2018) usaron ejemplares de *Ae. albopictus* recolectados en Sant Cugat del Vallés (Barcelona, España) para comprobar su capacidad vectorial frente a las cepas DENV-1 y DENV-2 bajo las condiciones de temperatura y humedad presentes en las zonas del mediterráneo de verano a julio. Los resultados mostraron que los ejemplares eran susceptibles a la infección y diseminación de las 2 cepas de DENV. Sin embargo, solo 2 tarjetas FTA (*Flinders Technology Associates*) dieron positivo a 14 días después de infección para la cepa DENV-1. Este resultado demuestra que la población de *Ae. albopictus* procedente de Cataluña presenta capacidad de transmisión del

DENV en condiciones experimentales y es la primera vez en el que se estudia la capacidad vectorial de esta especie de mosquito imitando la temperatura y humedad que prevalece en la costa mediterránea de Cataluña durante el verano<sup>53</sup>.

Por otro lado, durante una vigilancia entomológica (Aranda C. y col.) llevada a cabo en las inmediaciones de las viviendas de 17/28 casos virémicos de DENV (diagnosticados en Barcelona) se recolectaron mosquitos hembra de *Ae. albopictus*. De todos los mosquitos que fueron recolectados, solo un grupo de mosquitos muestreados, en la región del Baix Llobregat (Barcelona) el 10 de septiembre de 2015, fue positivo para DENV. Este grupo fue recuperado de la residencia de un hombre de unos 50 años que había viajado a El Salvador. En DENV detectado en el mosquito fue caracterizado para el serotipo 2, relacionado con otras cepas del genotipo americano/asiático circulantes en las Américas<sup>52</sup>.

Por tanto, se ha estudiado la capacidad de transmisión del DENV por parte de *Ae. albopictus* tanto en la naturaleza como en condiciones experimentales. Si además de esto se suma el breve tiempo que tardan tanto *Ae. albopictus* como *Ae. aegypti* en poder empezar a diseminar el virus (7 días) y que las hembras se mantienen infectantes durante toda su vida e incluso pueden pasar el virus a su descendencia, obtenemos que estas especies presentan una capacidad excepcional para iniciar y mantener ciclos de transmisión de DENV<sup>10,13</sup>.

- **Casos importados de dengue en España**

El dengue es la arbovirosis tropical más frecuentemente diagnosticada entre las personas inmigrantes que llegan a nuestro país y es considerada la arbovirosis más importante en humanos del mundo, detectándose anualmente la introducción tanto del virus como de los mosquitos vectores en áreas tradicionalmente libres de enfermedad<sup>10,52-54</sup>. También es considerada la segunda enfermedad febril que causa más hospitalizaciones en viajeros (solo por detrás de la malaria)<sup>55</sup>. Los casos importados que llegan a España desde países endémicos regresan a zonas con presencia del vector competente<sup>56</sup>. Sin

embargo, la mayor parte de infecciones de DENV importadas antes de su inclusión en el listado de EDO permanecían no diagnosticadas, con una ratio entre viajeros sintomáticos y asintomáticos estimado en 1/3,3. Este infradiagnóstico limita mucho el conocimiento de la circulación del DENV antes de ser considerada EDO<sup>10,13</sup>. En la tabla 5 se pueden observar los estudios rescatados de la búsqueda bibliográfica que describen series de casos de dengue importado en España.



| AUTOR PRINCIPAL                                 | FUENTE PRINCIPAL   | PERIODO DE ESTUDIO  | CASOS DETECTADOS  | DESTINO PRINCIPAL   |
|---|--|---|---|---|
| <b>Fernández-García MD y col.</b> <sup>45</sup> | Base de datos de diagnóstico del laboratorio del Centro Nacional de Microbiología (isciii)   | Entre 1 de enero de 2008 y 31 diciembre 2014                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se detectaron 116 casos de DENV a partir de 1371 casos sospechosos de CHIKV. De estos 116 casos de dengue, 5 también fueron confirmados como positivos para el virus CHIKV.</li> </ul>   | En agosto de 2014, 13/29 casos de DENV informaron haber visitado las Américas. En cuanto a los 5 casos con ambas infecciones, en 2014 regresaron 2/5 casos de Venezuela y otros 2/5 de la República Dominicana. 1/5 caso regresó de Filipinas en 2010.  |
| <b>Bocanegra C y col.</b> <sup>46</sup>         | Tres Unidades de Medicina Tropical de Barcelona incluidas en el Programa Internacional de Salud del Instituto Catalán de la Salud.   | Desde mayo de 2014 hasta abril de 2014                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se realizaron pruebas de DENV en 38 casos con CHIKV: 5 de estos (13,2%) tenían IgM para DENV y CHIKV (coinfección) y 21/38 casos (55,3%) fueron positivos para IgG de DENV (sugiere una infección previa).</li> </ul>  | Todos los casos descritos se originaron en países de América y fueron diagnosticados después de su regreso a Barcelona.   |
| <b>Aranda C y col.</b> <sup>52</sup>            | Fuente propia del estudio.   | Entre abril y diciembre de 2015                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>131 pacientes fueron cribados para DENV en Cataluña: <ul style="list-style-type: none"> <li>Se detectaron 65 casos de DENV entre abril y diciembre, la mayoría en julio (n=23).</li> <li>28 pacientes eran virémicos, como lo demuestra la presencia de RNA de DENV (casos confirmados) y en 37 pacientes se detectaron anticuerpos IgM contra DENV (casos probables).</li> </ul> </li> </ul>  | Los casos virémicos habían visitado al menos uno de los siguientes países: Colombia, Costa Rica, República Dominicana, El Salvador, Honduras, Indonesia, Malasia, Myanmar/Birmania, Filipinas, Sri Lanka o Tailandia.   |
| <b>Redondo-Bravo L y col.</b> <sup>55</sup>     | Base de datos del registro de altas hospitalarias (Conjunto Mínimo Básico de Datos del alta hospitalaria).   | Desde 1997 hasta 2016   | <ul style="list-style-type: none"> <li>588 hospitalizaciones relacionados con el DENV: <ul style="list-style-type: none"> <li>Las admisiones ocurrieron principalmente en agosto y septiembre y el 53% de los ingresos ocurrieron entre 2012 y 2016.</li> <li>49,6% eran mujeres y la edad mediana era de 34,3 años</li> <li>El 82,3% presentó dengue leve-moderado y el 7,8% presentó dengue grave y 1 persona falleció (0,2%).</li> <li>Todas las Comunidades autónomas (CCAA) notificaron ingresos por dengue, pero no todas las provincias (regiones del noreste tienen tasas más altas).</li> </ul> </li> </ul>  | Existe un aumento fluctuante desde 1999 hasta 2010 de viajes realizados por residentes españoles a regiones endémicas de DENV. El turismo asiático parece haber aumentado constantemente durante los últimos años, mientras que los viajes a América y África han fluctuado más, pero han mostrado un aumento mayor.    |
| <b>Santos-Sanz S y col.</b> <sup>54</sup>       | Registro de Altas de los Hospitales Generales del Sistema Nacional de Salud (Conjunto Mínimo Básico de Datos del alta hospitalaria) y datos de los casos recibidos (hospitalizados y ambulatorios) en el laboratorio de referencia, situado en el Centro Nacional de Microbiología (isciii). | Datos del CMBD (Entre 1997 y 2011) y datos del CNM (del 2009 al 2011) | <ul style="list-style-type: none"> <li>Entre 1997 y 2011, el CMBD registró 291 casos importados de dengue ingresados en hospitales españoles: <ul style="list-style-type: none"> <li>154 casos (53%) fueron varones y la edad media era de 34 años.</li> <li>278 casos eran de fiebre por dengue y 14 casos de fiebre hemorrágica portada por mosquito.</li> <li>En el año 2010 se observó el mayor número de casos (60).</li> <li>Todas las CCAA, excepto Asturias, notificó algún caso importado. Ceuta y Melilla tampoco. Las CCAA con más casos fueron Galicia, País Vasco, Cataluña, Comunidad Valenciana, Andalucía y Madrid.</li> </ul> </li> <li>El CNM confirmó 173 casos importados en viajeros.</li> <li>Ninguna de las 2 fuentes usadas en este estudio es exhaustiva y algunos casos pueden estar incluidos en ambas fuentes.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Entre los viajeros con DENV importado confirmado, cabe decir que procedían de países de América Central y del Sur (49%), seguidos del continente asiático (27%).</li> </ul>  |
| <b>Valerio L y col.</b> <sup>57</sup>           | Unidades médicas con capacidad diagnóstica en el área metropolitana del norte de Barcelona   | Periodo de 2009-2013  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se registraron voluntariamente 59 casos de DENV y CHIKV, de los cuales se descartaron 7 casos (5 casos por vivir fuera del área de estudio y otros 2 casos de DENV con síntomas agudos compatibles que solo mostraron IgG positiva) Por tanto, se confirmaron serológicamente 34/52 de DENV y 4/52 de CHIKV (ambos por IgM): <ul style="list-style-type: none"> <li>18 casos eran mujeres (47,4%) y la Edad media fue de 38,9 años.</li> <li>Ninguno de los casos fue autóctono.</li> <li>11 personas requirieron hospitalización y se registró una enfermedad arboviral severa (dengue hemorrágico).</li> </ul> </li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Los países de importación más frecuentes fueron: <ul style="list-style-type: none"> <li>Tailandia (n=8)</li> <li>República dominicana, Pakistán y Bolivia (cada uno con 3 casos)</li> <li>Indonesia representó la mitad de los casos de Chikungunya (n=2)</li> </ul> </li> </ul> |

**Tabla 5.** Estudios con informes de casos importados de Dengue

El estudio de Redondo-Bravo L y col. es el que abarca un mayor periodo de tiempo (1997-2016) y, además, muestra datos más actuales (2016), por lo que los resultados de este estudio se ajustan mejor a la realidad que el resto. Teniendo esto en cuenta, no se observan diferencias significativas en cuanto al

sexo (nº de casos ligeramente mayor en varones) y la edad media es de unos 34 años.

Tanto el estudio descriptivo de Fernández-García MD y col. como el de Bocanegra C y col. han detectado 5 casos de coinfección por DENV y CHIKV. Visto que son los mismos casos y que el periodo de estudio del segundo artículo es únicamente en 2014, se puede intuir que estos 5 casos se produjeron en Cataluña en el año 2014. Al igual que ocurría con los casos importados de CHIKV, los casos de DENV también se importan en su mayoría desde América Latina. En este caso, según el estudio de Santos-Sanz S y col. sostienen que el incremento de casos producido en 2010 (datos del CMBD) coincidió con el aumento de casos ocurridos en países endémicos de América Central y del Sur y países asiáticos en la costa del Pacífico relacionado con el fenómeno meteorológico “El niño”. Por otro lado, parece que la comunidad más afectada es Cataluña, según se puede observar en la columna “Casos importados”.

Según el análisis predictivo de series de tiempo realizado por Redondo-Bravo L y col. en 2019, se puede esperar un aumento continuo en la incidencia de dengue importado en el futuro cercano, lo que, en el peor de los casos (intervalo de confianza superior del 95%), significaría un aumento del 65% para 2025 y sostienen que es posible que aparezcan nuevos casos autóctonos en España en un futuro cercano<sup>55</sup>.

- **Casos autóctonos de dengue en España**

El dengue había estado presente en España al menos desde 1778 y probablemente hasta 1957. Estos últimos casos de dengue autóctono en España se asociaron a la presencia de *Ae. aegypti*<sup>42,52,56</sup>.

El Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES) emitió un análisis de riesgo sobre el dengue en 2013 en donde se concluía que el riesgo de transmisión local en España sería bajo<sup>42</sup>. Sin embargo, si se tiene en cuenta el aumento de la inmigración y los viajes internacionales (sobre todo



desde países que son endémicos), la situación biogeográfica de la península Ibérica, los cambios climáticos globales, la presencia consolidada y expansión de *Ae. albopictus*, su competencia vectorial, su longevidad y su comportamiento hematófago, se consideraba probable por la mayoría de los artículos rescatados de la revisión bibliográfica la producción de casos autóctonos y además, se puede esperar una probable re-endemización del país durante la primera mitad del siglo XXI<sup>7,42,52,54,57</sup>.

De hecho, el 4 de octubre de 2018, el CNM confirmó dos casos de infección por DENV en dos ciudadanos españoles sin antecedentes de viaje a zonas endémicas en los días previos al inicio de los síntomas. El 16 de octubre se confirmó un tercer caso, también miembro de la familia. Los dos primeros casos residen en la comunidad de Murcia y estuvieron fuera de su residencia habitual: primero en una casa vacacional en la Región de Murcia (del 4 al 9 de agosto), y después en un municipio de Cádiz (del 10 al 16 de agosto), desde el que se desplazaron a varios sitios. Estos 2 casos correspondían a un varón de 59 años (confirmación diagnóstica por PCR) y a una mujer de 78 (confirmación por técnicas de neutralización), que iniciaron síntomas entre el 18 y 27 de agosto. El tercer caso reside en Madrid y tras su estancia en Cádiz viajó a la provincia de Málaga, donde estuvo del 16 al 25 de agosto. El día 25 pernoctó con su familia en Murcia y regresó a Madrid el día 26. Este tercer caso era un hombre de 39 años e inició síntomas el 27 de agosto. El análisis de 2 secuencias obtenidas por PCR (procedentes de los dos varones) mostró que la infección había sido debida al serotipo 1 del DENV (DENV-1). No se pudo establecer el lugar de adquisición de la infección.

El 26 de octubre de 2018, el CNM confirmó un segundo grupo de DENV en dos varones de 19 y 53 años, familiares entre sí y residentes en Murcia que desarrollaron síntomas el 27 y 30 de septiembre, respectivamente. No habían hecho viajes fuera de dicha comunidad en los 15 días previos al inicio de los síntomas. Ambos casos se confirmaron en por PCR y por la detección de antígeno NS1 de dengue.

El posible vínculo epidemiológico entre los dos grupos podría ser una visita realizada el 11 de septiembre del caso de 59 años (del primer grupo) que había iniciado síntomas el día 18 de agosto a la localidad de residencia del segundo grupo del segundo grupo. La secuencia de DENV tipo 1 fue idéntica en los 4 varones, lo que sugiere que podría tratarse del mismo virus.

Tras una investigación entomológica, no se encontró actividad de *Ae. Albopictus* en Cádiz, pero sí en Murcia. A pesar de ello, todos los mosquitos fueron negativos para DENV tras PCR. Estos 5 casos constituyen el primer brote de dengue autóctono identificado en España, que no resultó en una transmisión sostenida; y no pudo identificarse el caso primario importado, por lo que la ruta de introducción se desconocía. Además, hubo un considerable retraso en la notificación del brote (mes y medio después del inicio de los síntomas del caso A)<sup>7,55,56,58</sup>.

Más tarde, el CNM confirmó el 15 de noviembre de 2018, mediante la detección de antígeno NS1, otro caso de infección por DENV en un varón joven residente en Cataluña que había iniciado síntomas compatibles con dengue el 17 de octubre y que no había viajado fuera de su municipio de residencia en el periodo de incubación de la enfermedad. El mismo día de la confirmación del caso se llevó a cabo una inspección entomológica en el domicilio y alrededores del caso, pero no se encontró ningún mosquito hembra de *Ae. albopictus*<sup>58</sup>.

Ante la ausencia de viajes y de otros factores de riesgo, el CCAES establece como hipótesis más probable sobre la transmisión de la infección más probable fue la transmisión vectorial a través de *Ae. albopictus*. Además, los estudios microbiológicos de las cepas virales sumados a los datos epidemiológicos sugieren que dicha transmisión ocurrió a partir de dos casos índice importados de zonas con transmisión activa<sup>59</sup>.

El 20 de septiembre de 2019, se comunicó al Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES) un caso de dengue sin antecedentes de viaje fuera de España en los 2 meses previos. Se trataba de un varón de 36 años, que presentaba sintomatología desde el día 15 de septiembre y el 18 se presentó en urgencias. Se realizó una prueba rápida que resultó positiva para el antígeno NS1 del DENV, así como una PCR que también resultó positiva. Su pareja, con la que convive, se trata de un varón de 41 años que declaró tener un cuadro similar con fecha de inicio el 5 de septiembre. Se le tomaron muestras de suero y orina y solo resultó positivo por PCR la muestra de orina. Este caso había estado en Cuba del 28 al 30 de agosto y en República Dominicana entre el 2 y 4 de septiembre, por lo que se consideró un caso importado. En ambos casos, la secuenciación parcial del virus y posterior análisis filogenético reveló que era DENV-1 y que la secuencia viral obtenida era idéntica en los dos pacientes. Los casos mantuvieron relaciones sexuales sin protección en los 3 días siguientes al inicio de síntomas del caso importado, por lo que se solicitaron muestras de semen de ambos pacientes, resultando positivas por PCR para DENV. En ausencia de datos que apoyen una posible transmisión vectorial, ya que se hizo una investigación entomológica en el domicilio de los casos y las inmediaciones de la vivienda resultando negativas para *Ae. albopictus*; y descartadas otras vías menos habituales, se considera la vía sexual como la vía de transmisión más probable en este caso autóctono. Este es el primer caso descrito de transmisión sexual de dengue en una zona sin presencia de mosquitos vectores, y el primero descrito en hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres<sup>60</sup>.

#### **4.2.3. Virus Zika (ZIKV)**

- **Capacidad de transmisión por mosquitos *Aedes***

*Ae. aegypti* se considera el vector primario de ZIKV y *Ae. albopictus* el vector secundario, aunque algunos estudios demuestran que *Ae. albopictus* puede ser un vector eficiente de ZIKV (especialmente a temperaturas más altas). Además, tanto *Ae. albopictus* como *Ae. aegypti* son capaces de transmitir el virus a su progenie (transmisión vertical)<sup>15,43,61–63</sup>.

A pesar de que De Salazar PM y col. sostienen que existe una falta de conocimiento sobre la competencia específica de transmisión del ZIKV y del DENV por parte de *Ae. albopictus*<sup>62</sup>, sí que existen algunos estudios en los que se evalúa la competencia vectorial del ZIKV. Dichos estudios se muestran en la Tabla 6.

| AUTOR PRINCIPAL                          | OBJETIVOS DEL ESTUDIO   | POBLACIÓN DE AEDES  | CEPA DE ZIKV  | RESULTADOS MÁS RELEVANTES   |
|--|---|---|---|---|
| Hernández-Triana LM y col. <sup>15</sup> | Evaluar la competencia vectorial de <i>Ae. albopictus</i> a 2 temperaturas (20 y 25°C) usando <i>Ae. aegypti</i> de vector control y evaluar la capacidad de transmisión vertical de las 2 especies de mosquitos a ambas temperaturas | Población española de <i>Ae. albopictus</i> , procedentes del Baix Llobregat. En paralelo, se utilizó una población originaria de Cuba de <i>Ae. aegypti</i> (originalmente colonizado de mosquitos de Cuba) como vector de control con competencia conocida para ZIKV. | Genotipo asiático de ZIKV (se usó el que está estrechamente relacionado con la cepa que circula en América del Sur) | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ambas especies de mosquito se infectaron, a ambas temperaturas. La diseminación solo se encontró a 25 grados tras 7 días después de la infección y no se detectó ARN de ZIKV en la saliva de <i>Ae. albopictus</i>, por lo que esta población no es competente para la transmisión de ZIKV.</li> <li>▪ La cepa de <i>Ae. aegypti</i>, además de mostrar infección y diseminación, se detectó ARN de ZIKV en saliva por lo que se mostró competente para la transmisión de ZIKV en las condiciones estudiadas.</li> <li>▪ No se detectó transmisión vertical de ZIKV ni en <i>Ae. aegypti</i> ni en <i>Ae. albopictus</i>.</li> </ul>   |
| González MA y col. <sup>36</sup>         | Evaluar la capacidad de infectar, diseminar y transmitir el virus   | 5 poblaciones españolas de <i>Ae. albopictus</i> .  | Cepa (linaje asiático) que fue aislada de un paciente del noroeste de Brasil, en 2015.                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Las poblaciones de <i>Ae. albopictus</i> son heterogéneamente capaces de infectarse y diseminar el ZIKV. Sin embargo, ninguna población de <i>Ae. albopictus</i> era competente para transmitir el ZIKV a través de la picadura ya que no se encontraron partículas virales infecciosas en las muestras de saliva y, por ello, parece presentar una capacidad limitada para transmitir esta cepa. Sin embargo, los autores sostienen que se deben realizar más ensayos de competencia vectorial con otras cepas de ZIKV para aumentar la confianza de nombrar al mosquito <i>Ae. albopictus</i> español como un vector no competente.</li> <li>▪ Alimentar con sangre no infecciosa 48h después de la exposición al ZIKV no influyó en la competencia de <i>Ae. albopictus</i></li> </ul>  |
| Gutiérrez-López R y col. <sup>61</sup>   | Estudio de la competencia vectorial entre <i>Aedes caspius</i> y <i>Ae. albopictus</i> para el ZIKV   | <i>Ae. albopictus</i> y <i>Aedes caspius</i> , ambos procedentes de España. Además, se comparó con la competencia de <i>Ae. aegypti</i> . (recolectados en México).   | Cepa de ZIKV de Puerto Rico (PR) y de ZIKV de Camboya (CAM).  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Entre <i>Ae. albopictus</i> y <i>Ae. aegypti</i>: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tasa de infección: Fue mayor en <i>Ae. albopictus</i> que en <i>Ae. aegypti</i> y ZIKV PR tuvo una tasa de infección más alta que ZIKV CAM.</li> <li>- Tasa de diseminación: Aumentó con el tiempo y similar entre especies de mosquitos y cepas de ZIKV.</li> <li>- Tasa de transmisión: Aumentó con el tiempo, y fue mayor en mosquitos infectados con ZIKV CAM.</li> <li>- Velocidad de transmisión: No difirió entre <i>Ae. albopictus</i> y <i>Ae. aegypti</i>.</li> <li>- Los resultados sugieren que <i>Ae. albopictus</i> en España es un vector competente del ZIKV a niveles similares a <i>Ae. aegypti</i>. Se detectó ZIKV CAM en la saliva antes que ZIKV PR, lo que sugiere que las cepas genéticamente variables pueden tener un potencial de transmisión diferente.</li> <li>- 5 grupos de larvas de <i>Ae. albopictus</i> (n=17, 29,4%) fueron positivos para ZIKV, mostrando una transmisión vertical de esta población.</li> </ul> </li> <li>▪ En <i>Aedes caspius</i> se detectó infección (a 7, 14 y días después de infección) pero no se detectó ni diseminación ni transmisión del ZIKV, Por tanto, no puede escapar del intestino medio y llegar a transmitirse de manera efectiva y el riesgo de transmisión por este vector puede considerarse extremadamente bajo.</li> </ul> |

**Tabla 6.** Estudios que analizan la competencia vectorial de *Ae. albopictus* para ZIKV.

A partir de los 3 estudios mostrados en la tabla se puede afirmar que la infección y diseminación, tanto de mosquitos *Ae. aegypti* como de mosquitos *Ae. albopictus*, ha sido demostrada experimentalmente. Además, también ha sido

confirmada la capacidad de *Ae. aegypti* para transmitir el virus. Sin embargo, solo el estudio de Gutiérrez-López R y col. ha demostrado capacidad experimental de transmisión del ZIKV por parte del mosquito *Ae. albopictus*, con diferencias entre cepas. Pero no solo eso, también se demuestra en este estudio la capacidad experimental de transmisión vertical de *Ae. albopictus* a su descendencia. *Ae. caspius* solo mostró infección para el ZIKV.

- **Casos importados de ZIKV en España**

España notificó al ECDC desde 2015 hasta 2019 (datos del ECDC) un total de 364 casos de ZIKV<sup>47</sup>. Notificó el 15% de los casos de ZIKV confirmados (el 37% de los casos de ZIKV en embarazadas) de todos los países de la Unión Europea, desde la semana 26 de 2015 hasta junio de 2018<sup>44</sup>. Además, entre los años 2015 y 2017 (30 agosto 2017) en España se notificaron 320 casos por ZIKV, que representa cerca del 21% del total de los casos totales en la Unión Europea y España se posiciona como segundo país en cuanto a casos notificados (solo después de Francia). Del total de casos reportados en España, el 53% de los casos (169 casos) se han registrado en Cataluña<sup>36</sup>, uno de los puertos de entrada más probables para el ZIKV en Europa debido a su alto flujo turístico, según De Salazar PM y col.<sup>36,62</sup>. En 2019 no se notificó ningún caso en España y 2016 fue el año en el que más casos se notificaron (n=301)<sup>47</sup>. En la Tabla 7 se pueden observar los estudios de series de casos importados de ZIKV.

| AUTOR PRINCIPAL                                  | FUENTE  | PERIODO DE ESTUDIO                               | CASOS DETECTADOS   | DESTINO PRINCIPAL  |
|--|---|--|--|--|
| <b>Redondo Bravo L y col.</b> <sup>44</sup>      | Casos notificados a través de la Red Nacional de Vigilancia epidemiológica (RENAVE)   | Desde diciembre de 2015 hasta junio de 2018      | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Las 17 CCAA han notificado un total de 517 casos de enfermedad e infección congénita por ZIKV a través de la RENAVE:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– 358 (69,3%) confirmados y 159 probables. 510 fueron casos importados y 7 fueron adquiridos localmente.</li> <li>– La mediana de edad fue de 34 años y el 64,7% fueron mujeres (en más de la mitad de los casos se trataba de mujeres en edad fértil). Desde 2015 se ha seguido a 86 mujeres embarazadas.</li> <li>– Durante el periodo de 2016 y 2017, Cataluña (n=208) y Madrid (n=122) fueron las 2 CCAA que más casos notificaron. El resto declararon menos de 25 casos cada una. Ceuta y Melilla no registraron ningún caso.</li> </ul> </li> </ul>  | De los casos importados en los que se conoce el lugar de adquisición (n=492), todos fueron en zonas asociadas a la transmisión del virus y la mayor parte llegó desde América Latina. En el periodo de 2015-2016 procedían en su gran mayoría de República Dominicana y Colombia mientras que en el año siguiente los países de origen más frecuentes fueron Cuba y Ecuador.   |
| <b>Fernández Martínez B y col.</b> <sup>43</sup> | Casos notificados a la RENAVE por las CCAA  | Entre el 30/11/2015 y el 31/12/2017              | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 17 CCAA notificaron 512 casos. 507 no congénitos y 5 congénitos:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– De los 507 no congénitos:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>– 354 (69,8%) confirmados y 153 probables.</li> <li>– 327 (64,5%) eran mujeres (de las cuales 266 estaban en edad fértil) y la mediana de edad de 34 años. 86 mujeres estaban embarazadas en el momento de la toma de muestra.</li> <li>– La mayoría de los casos (403) correspondieron a 2016.</li> <li>– Los casos se distribuyeron sobre todo en Cataluña y Madrid. 308 casos residían en alguna CCAA colonizada por <i>Ae. albopictus</i> y 193 casos (38,1%) coincidieron con el periodo de actividad de este vector (mayo a octubre).</li> <li>– No hubo ninguna transmisión autóctona vectorial y 2 casos se contagiaron por vía sexual (no importado).</li> <li>– En 13 casos hubo coinfección por virus del dengue o Chikungunya.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>                          | Se conocía la región geográfica de posible adquisición de 490 de los 505 casos importados. De ellos, <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 471 (96,1%) tuvieron origen en América (469 en América Latina). Los países de origen más frecuentes fueron la República Dominicana (108/490 casos, 22%) y Colombia (64/490 casos, 13,1%)</li> <li>▪ 13 (2,6%) en Asia/Pacífico</li> <li>▪ 6 (1,2%) en África.</li> </ul> |
| <b>Millet JP y col.</b> <sup>63</sup>            | Encuesta epidemiológica a ZIKV específica de la Agencia de Salud Pública de Barcelona | Entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2016 | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Se recibieron un total de 118 notificaciones de posibles infecciones por ZIKV. Se confirmaron por laboratorio 75 casos (63,6%). 44 de estos casos corresponden con residentes en la ciudad de Barcelona:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– La mediana de edad fue de 35 años y 25 casos (57%) eran mujeres. No se observaron diferencias con respecto a la edad y el sexo. Entre las 24 mujeres diagnosticadas, 6 (25%) estaban embarazadas. Además, hubo un caso de microcefalia fuera de la ciudad de Barcelona</li> <li>– Todos los casos fueron importados., 48% eran españoles y el 52% extranjeros.</li> <li>– El número de casos alcanzó su punto máximo en agosto, cuando la mayoría de las infecciones ocurrieron entre individuos nacidos en España.</li> <li>– 31 casos (70,5%) llegaron durante el periodo virémico y 13 (30%) llegaron durante la fase de incubación y se volvieron virémicos en la ciudad</li> <li>– No se observó mortalidad por ZIKV.</li> </ul> </li> </ul> | Los países más visitados entre los 44 casos confirmados entre españoles y extranjeros fueron los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ República Dominicana (8 casos, 18%)</li> <li>▪ Nicaragua (8 casos, 18%)</li> <li>▪ Colombia (5 casos, 11%)</li> <li>▪ México (4 casos, 9%)</li> <li>▪ Venezuela (4 casos, 9%)</li> </ul>   |

**Tabla 7.** Estudios con informes de series de casos importados de infección por ZIKV.

El estudio de Redondo Bravo L y col. es el que abarca un mayor periodo de tiempo (finales 2015 hasta mediados de 2018), y además es el que muestra datos de mayor actualidad (2018), por lo que sus resultados son los que mejor representan la realidad. La mediana de edad se encuentra sobre los 34 años y aquí sí que se observa que las mujeres presentan un porcentaje de infección por ZIKV considerablemente mayor que los hombres (sobre el 64% de mujeres afectadas). Algunas de estas mujeres estaban embarazadas, lo que representa un riesgo de que sus hijos sufran microcefalia debido a la fuerte asociación entre infección congénita por ZIKV y la microcefalia. De hecho, un caso nació con microcefalia y fue diagnosticado de ZIKV congénito confirmado<sup>43</sup>.

Al igual que en los casos importados de CHIKV y DENV, Cataluña es la provincia que parece mayormente afectada y América Latina es el lugar de procedencia de la mayor parte de casos importados.

Alguno de los pacientes que fueron diagnosticados con ZIKV acudieron a urgencias de dermatología por manifestaciones cutáneas, como una mujer de 25 años que viajó a la República Dominicana <sup>64</sup> (su lugar de nacimiento), un hombre de 25 años que regresa tras residir en Martinica 7 días, una mujer de 31 años que regresó de Santo Domingo o como un varón de 46 años que regresó desde Venezuela<sup>65</sup>.

- **Casos autóctonos de zika en España**

Todavía no se ha informado de transmisión autóctona del ZIKV transmitida por vectores en España, a pesar del riesgo de transmisión autóctona debido a la gran cantidad de casos importados desde zonas endémicas, a la falta de inmunidad en la población y a la rápida propagación de *Ae. albopictus*<sup>36,61–63,65</sup>. Sin embargo, en una revisión sobre la respuesta desde la salud pública en España a la epidemia por virus Zika estimaba para el año 2018 se afirma que el riesgo de producción de casos autóctonos por transmisión vectorial o brotes de enfermedad por ZIKV en España y en general en el continente europeo es muy bajo<sup>44</sup>. En consonancia con esta revisión, Fernández Martínez B. y col también consideran un bajo riesgo de que se produzca dicha transmisión<sup>43</sup>. A pesar de esto, España es uno de los países con mayor riesgo de transmisión autóctona vectorial por ZIKV, debido a la presencia de *Ae. albopictus* y a la gran cantidad de personas que regresan al país desde zonas endémicas<sup>63</sup>. Cataluña se encuentra (según De Salazar PM y col.) frente a un riesgo moderado-alto de introducción y transmisión autóctona de arbovirosis competentes por los motivos anteriormente mencionados<sup>62</sup>.

A pesar de que no se haya detectado transmisión autóctona vectorial, sí que se han notificado, a través de la RENAVE, 7 casos adquiridos localmente desde el inicio de la epidemia en América en 2015: 2 por transmisión sexual (uno de los casos era una embarazada) y 5 por transmisión vertical. De los casos por transmisión vertical, 2 casos corresponden a fetos en los que se confirmó infección de ZIKV después de que las madres decidieran voluntariamente

interrumpir el embarazo. y otros 3 casos corresponden con recién nacidos con infección por ZIKV<sup>43,44,47,66</sup>.

#### **4.2.4. Virus del Nilo Occidental (WNV)**

- **Capacidad de transmisión por mosquitos *Aedes***

Brustolin M y col. (2016) usaron individuos de las especies de mosquito *Ae. albopictus* y *Culex pipiens* (del noreste de España) para comprobar la competencia para el linaje 1 y 2 del WNV en condiciones experimentales y bajo las fluctuaciones de temperatura circadianas europeas. Los resultados mostraron infección (incluyendo infección diseminada), a altas concentraciones, por ambas cepas virales y se demostró que la población usada de *Ae. albopictus* puede ser capaz de transmitir ambos linajes, ya que se encontró en la saliva de ciertos individuos y demostró ser la más competente de las poblaciones evaluadas para el linaje 1 del WNV. También es relevante destacar el hallazgo sobre la posibilidad de que *Ae. albopictus* se infecte por ambos linajes de WNV. A pesar de que se haya demostrado la transmisión de *Ae. albopictus* experimentalmente, no se espera que este mosquito desempeñe un papel epidemiológico importante en la transmisión del WNV en zonas urbanas y el estudio concluye considerando a *Culex pipiens* como el vector principal, donde el virus se ha adaptado mejor; mientras que *Ae. albopictus* se le considera un vector secundario u oportunista, donde el virus probablemente no se haya adaptado completamente<sup>67</sup>.

Por otro lado, la competencia experimental para transmitir el WNV se ha demostrado en la especie *Ae. detritus*<sup>68</sup>.

En la naturaleza también se ha detectado el WNV en mosquitos del género *Aedes*, como por ejemplo en los mosquitos *Ae. vexans*, *Ae. albopictus* y *Ae. japonicus*<sup>68</sup>. *Ae. vexans* se establece como uno de los potenciales vectores de este virus en España y principales vectores puente entre aves y humanos. No obstante, *Ae. albopictus* también presenta capacidad de transmisión del WNV en



condiciones experimentales y en poblaciones naturales, y puede suponer otras vías de infección del WNV<sup>10</sup>.

*Ae. japonicus* ha demostrado preocupantes tasas de transmisión del WNV en condiciones experimentales, incluso más altas que *Culex pipiens*<sup>39</sup>. En Estados Unidos se ha encontrado en la naturaleza a individuos de *Ae. japonicus* infectados con WNV<sup>39</sup>.

Por último, cabe mencionar la especie *Ae. caspius*, un mosquito abundante en el norte de España que podría actuar como vector puente para el WNV<sup>69</sup>.

Normalmente los mamíferos no presentan elevada viremia al infectarse por WNV, por lo que no son óptimos hospedadores para permitir la recirculación del virus a partir de ellos. De hecho, el virus se mantiene en sangre de mamíferos entre 3 y 6 días, reduciendo las posibilidades de que una hembra mosquito obtenga sangre infectada<sup>10,67</sup>.

- **Casos importados de WNV en España**

España ha notificado 7 casos de WNV desde 2010 hasta 2018, de los cuales 2 casos eran importados<sup>47</sup>. En 2016 se notificó el primer caso de WNV importado en un niño con WNV importado desde Rumanía y notificado en Cataluña<sup>70</sup>. Presentaba además una patología oncológica y lamentablemente falleció. En 2018 se notificó el segundo caso importado, también de Rumania, en un hombre de 60 años<sup>71</sup>.

- **Casos autóctonos de WNV en España**

En España se han realizado diversos estudios de seroprevalencia tanto en población humana como en animales, que apoyan el hecho de que ha habido circulación del WNV en determinadas áreas y periodos<sup>27</sup>. Los resultados describen de una manera global que la seroprevalencia en humanos oscila entre un 0,2% y un 3% cuando se analiza la actividad neutralizante<sup>27</sup>. En un estudio de 1037 muestras de suero humano pertenecientes a 10 localidades del Delta

del Ebro recogidas en 1980, se encontró reactividad frente a flavivirus en el 8,0% de los casos y presencia de anticuerpos frente al WNV en títulos significativos en el 3,0%<sup>27</sup>.

Estudios posteriores realizados con técnicas más específicas han encontrado seroprevalencias menores: En una encuesta serológica realizada en el año 2001 en 992 personas en el Delta del Ebro se encontraron anticuerpos IgG frente al WNV en el 1,2% de las muestras y actividad neutralizante en el 0,2%<sup>27,37,72</sup>. En el 2006 se detectó WNV, que no pudo asignarse en linajes de WNV descritos anteriormente, en mosquitos recolectados en 2 humedales situados en el suroeste de España, aunque ninguno de los mosquitos pertenecía a la especie *Ae. albopictus*<sup>73</sup>. Otra encuesta serológica realizada en el año 2007 en una muestra de 504 personas de la provincia de Sevilla encontró presencia de anticuerpos IgG frente al WNV en el 1,0% y confirmación de infección pasada mediante el test de microneutralización en el 0,6%<sup>27,37,72</sup>.

El WNV es endémico en España y desde 2007 se lleva a cabo un plan de vigilancia nacional específico para el WNV en áreas de alto riesgo, ubicadas principalmente en el sur de España<sup>69</sup>.

Análisis filogenéticos del WNV identificado en águilas reales, mosquitos y en un caballo afectados en el brote del 2010 en Andalucía indican que el linaje 1 del WNV es la cepa circulante en España<sup>27</sup>. No obstante, la detección en mosquitos del WNV ya se había realizado anteriormente en humedales en el oeste de Andalucía (2001-2013) y en de Cataluña (2001-2009)<sup>69</sup>.

En Cataluña, a pesar de que no se hayan detectados casos por WNV ni en humanos ni en equinos, un estudio de seroprevalencia en donantes de sangre realizado durante el año 2015 en el que se analizaron 800 muestras encontró más de 50 muestras positivas por ELISA, pero solo una con anticuerpos neutralizantes para WNV (donante nativo de Pakistán)<sup>27</sup>.

No se han notificado casos de WNV en humanos, équidos o aves en el norte de España (La rioja y Navarra), y según Ruiz-Arrondo I y col. esto sugiere que no hay circulación de estos virus o, al menos, su prevalencia es baja<sup>69</sup>.

El primer caso humano de enfermedad neuroinvasiva por WNV en España se identificó de forma retrospectiva por un equipo del Hospital de Bellvitge (Barcelona), en un paciente con diagnóstico de meningitis, que había estado los días previos al inicio de los síntomas (septiembre del 2004) en un pueblo de la provincia de Badajoz (suroeste de España)<sup>27,37,62,68,72</sup>.

Posteriormente, entre septiembre y diciembre de 2010, se notificó la detección del WNV en 36 explotaciones equinas en las provincias de Cádiz, Sevilla y Málaga. Se identificó el linaje 1 en uno de los caballos sintomáticos. Tras la notificación de la sospecha del primer foco en caballos, se puso en marcha la vigilancia activa de meningoencefalitis en humanos en la zona afectada que incluyó una campaña de información a los profesionales sanitarios. Mediante esta vigilancia activa se investigaron 15 casos sospechosos y se confirmaron dos casos humanos de meningoencefalitis por WNV, que constituyen los primeros casos detectados en Andalucía, concretamente en la provincia de Cádiz, en los meses de septiembre y octubre. Se trata de 2 varones, uno de 60 años procedente de Chiclana de la Frontera y otro 77 años residente en la zona rural de Benalup. Los resultados fueron iguales en los 2 pacientes: IgM positiva frente al WNV en las muestras de LCR y suero, mientras que la PCR fue negativa. El resultado negativo de las PCR en las muestras de los 2 pacientes puede explicarse por la demora en la toma de la muestra<sup>27,37,72</sup>.

En agosto del 2016, se confirmó un caso de enfermedad neuroinvasiva por WNV en un hombre de 74 años, que había regresado a Francia tras unas vacaciones en Andalucía, entre el 22 de junio y el 4 de agosto. su evolución fue satisfactoria. Más tarde, durante el mes de septiembre de ese mismo año, se notificaron 2 nuevos casos humanos de enfermedad neuroinvasiva por WNV en Sevilla. Los pacientes eran 2 varones de 70 y 54 años y ambos evolucionaron

de forma favorable. Estos 3 casos también coincidieron en áreas con focos equinos confirmados para WNV<sup>27</sup>.

Muy recientemente, durante el mes de agosto del presente año, se registró en la provincia de Sevilla un brote de meningoencefalitis vírica. Se declararon 18 casos correspondiente al área Puebla del Río y Coria del Río, que se encuentran dentro del área de las marismas del Guadalquivir. Actualmente se encuentran 16 casos ingresados, cinco de ellos en la Unidad de Cuidados Intensivos y por el momento 4 pruebas han resultado negativas (PCR e IgM). Además, se han realizado encuestas epidemiológicas orientadas a detectar algún vínculo común<sup>74</sup>. Según medios de comunicación autonómicos, los casos asociados al WNV afectan ya a 12 municipios de la provincia y el número de muestras positivas a WNV es de 34 y 6 casos han sido confirmados. El número de hospitalizaciones sigue siendo el mismo y 6 pacientes han ingresado en UCI. Además, 2 personas han fallecido: Mujer de 85 años y varón de 77<sup>75</sup>.

## 5. CONCLUSIONES

Tras efectuar la revisión bibliográfica y teniendo en cuenta los objetivos establecidos, concluimos:

1. Entre las especies de mosquitos *Aedes* capaces de transmitir arbovirus en España, se encuentran especies autóctonas, como *Ae. vittatus*; y especies invasoras, como *Ae. albopictus*, *Ae. japonicus* y *Ae. caspius*. La especie *Ae. aegypti* estuvo presente en nuestro país hasta mediados del siglo XX y su reintroducción es posible.
2. La capacidad de transmisión varía según la especie y según el tipo de arbovirus transmitido. Otros factores, como el cambio climático o mutaciones víricas, pueden influir en la competencia vectorial. *Ae. albopictus*, *Ae. aegypti*, *Ae. japonicus* y *Ae. vittatus* han demostrado ser competentes para transmitir los cuatro arbovirus estudiados. *Ae. vexans* se establece como un potencial vector y principal vector puente del WNV. *Ae. caspius* también podría actuar como vector puente.

3. La gran mayoría de los casos detectados en España son casos importados. Cataluña ha sido la Comunidad Autónoma donde más casos importados de ZIKV, CHIKV y DENV se han comunicado.
4. *A pesar del riesgo de transmisión autóctona vectorial que tiene España por la importante presencia del mosquito Ae. albopictus y la llegada de casos importados desde zonas endémicas (sobre todo desde Latinoamérica), no se han detectado muchos casos autóctonos:*
  - *No se ha notificado la transmisión autóctona del CHIKV ni de ZIKV, aunque este último sí que se ha transmitido en España por vía vertical y por vía sexual.*
  - *Tras el brote de 5 casos de transmisión autóctona de dengue en 2018 (4 casos con residencia habitual en Murcia y 1 en Madrid) y el sexto caso en Cataluña ese mismo año, no se consiguió demostrar la presencia del virus en las hembras de Ae. albopictus capturadas. El caso detectado de transmisión autóctona de DENV en 2019 resultó ser el primer caso de transmisión sexual de dengue en una zona sin presencia de mosquitos vectores y el primer caso descrito en hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres.*
  - *Solo se han confirmado 5 casos autóctonos de WNV en España entre 2010-2019, pero su circulación se ha demostrado mediante estudios serológicos de la población y de animales. Actualmente (agosto de 2020) se ha detectado un brote en Sevilla de 18 casos de meningoencefalitis, y por el momento 4 casos han dado negativo por PCR e IgM.*

## 6. REFERENCIAS

1. Interagency Taxonomic Information System. Disponible en: [https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search\\_topic=TSN&search\\_value=126234#null](https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=126234#null) [Acceso 10 de junio de 2020].
2. Torres M. 3 cosas que debes saber para no confundir el mosquito tigre. Mosquito Alert. 2014. Disponible en: <http://www.mosquitoalert.com/3-cosas-que-debes-saber-para-no-confundir-el-mosquito-tigre/> [Acceso: 20 de junio de 2020].
3. Torres M. ¿Cómo diferenciar a simple vista un mosquito tigre de un mosquito de la fiebre amarilla? Mosquito Alert. 2016. Disponible en: <http://www.mosquitoalert.com/como-diferenciar-a-simple-vista-un-mosquito-tigre-de-un-mosquito-de-la-fiebre-amarilla/> [Acceso: 20 de junio de 2020].
4. MosquitoAlert. Biología. Disponible en: <http://www.mosquitoalert.com/sobre-mosquitos/biologia/> [Acceso: 20 de junio de 2020].
5. Richter-Boix A. Se busca a *Aedes japonicus* por el norte de la península. Mosquito Alert. 2019. Disponible en: <http://www.mosquitoalert.com/se-busca-a-Aedes-japonicus-por-el-norte-de-la-peninsula/> [Acceso: 20 de junio de 2020].
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ciclo de vida: el mosquito. Disponible en: <https://www.cdc.gov/zika/pdfs/spanish/MosquitoLifecycle-sp.pdf> [Acceso: 20 de junio de 2020].
7. Lillepold K, Rocklöv J, Liu-Helmersson J, Sewe M, Semenza JC. More arboviral disease outbreaks in continental Europe due to the warming climate? J Travel Med. 2019;11;26(5). DOI: [10.1093/jtm/taz017/5372542](https://doi.org/10.1093/jtm/taz017/5372542)
8. Biogents AG. El mosquito tigre asiático (*Aedes albopictus*). Disponible en: <https://www.biogents.com/Aedes-albopictus-mosquito-tigre-asiatico/?lang=es> [Acceso: 20 de junio de 2020].
9. Becker N, Petric D, Zgomba M, Boase C, Madon M, Dahl C, et al. Mosquitoes and Their Control. 2nd ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2010.
10. Bueno Marí R, Jiménez Peydró R. Situación actual en España y eco-epidemiología de las arbovirosis transmitidas por mosquitos culícidos (diptera: culicidae). Rev Esp Salud Publica. 2010;84(3):255-269. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos\\_propios/resp/revista\\_cdrom/vol184/vol184\\_3/RS843C\\_255.pdf](https://www.mscbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/vol184/vol184_3/RS843C_255.pdf)
11. Barzon L. Ongoing and emerging arbovirus threats in Europe. J Clin Virol. 2018;107:38-47. DOI: [10.1016/j.jcv.2018.08.007](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.08.007)
12. Parra-Henao G, Suárez L. Mosquitos (Diptera: Culicidae) vectores potenciales de arbovirus en la región de Urabá, noroccidente de Colombia. Biomedica. 2012;32(2):252-262. DOI: [10.1590/S0120-41572012000300013](https://doi.org/10.1590/S0120-41572012000300013)

13. Bueno Marí R, Jiménez Peydró R. Implicaciones sanitarias del establecimiento y expansión en España del mosquito *Aedes albopictus*. Rev Esp Salud Pública. 2012;86(4):319–330. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1135-57272012000400002&lng=es&nrm=iso](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1135-57272012000400002&lng=es&nrm=iso)
14. International Committee on Taxonomy of Viruses. Disponible en: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> [Acceso 23 de junio de 2020].
15. Hernández-Triana LM, Barrero E, Delacour-Estrella S, Ruiz-Arrondo I, Lucientes J, Fernández de Marco M del M, et al. Evidence for infection but not transmission of Zika virus by *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) from Spain. Parasit Vectors. 2019;12(1):204. DOI: [10.1186/s13071-019-3467-y](https://doi.org/10.1186/s13071-019-3467-y)
16. Ictvonline.org. Genus: Orthobunyavirus. Disponible en: [https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv\\_online\\_report/negative-sense-rna-viruses/bunyavirales/w/peribunyaviridae/1238/genus-orthobunyavirus](https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/negative-sense-rna-viruses/bunyavirales/w/peribunyaviridae/1238/genus-orthobunyavirus) [Acceso 8 de agosto de 2020].
17. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Fiebre amarilla. 2016. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/Enfermedades/Transmisibles/Paginas/FiebreAmarilla.aspx> [Acceso 8 de agosto de 2020].
18. Organización Mundial de la Salud (OMS). Chikungunya. 2017. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chikungunya> [Acceso 8 de agosto de 2020].
19. Skalka AM, Flint J, Rall GF, Racaniello VR. Principles of Virology, Volume I: Molecular Biology. 4th ed. Washington, USA: American Society of Microbiology; 2015.
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Chikungunya virus Transmission. 2018. Disponible en: <https://www.cdc.gov/chikungunya/transmission/> [Acceso 8 de agosto de 2020].
21. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES). Evaluación Rápida del Riesgo de transmisión de fiebre por virus de Chikungunya en España. 2015. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/docs/ERR\\_Chikungunya\\_27.08.2015.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/docs/ERR_Chikungunya_27.08.2015.pdf) [Acceso 8 de agosto de 2020].
22. Organización Mundial de la Salud (OMS). Dengue y dengue grave. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue> [Acceso 9 de agosto de 2020].
23. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Dengue Transmisión. 2019. Disponible en: <https://www.cdc.gov/dengue/es/transmission/index.html> [Acceso 9 de agosto de 2020].
24. Organización Mundial de la Salud (OMS). Enfermedad por el virus de Zika. 2018. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/zika-virus> [Acceso 9 de agosto de 2020].

25. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Zika. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/zika> [Acceso 9 de agosto de 2020].
26. Organización Mundial de la Salud (OMS). La Directora General de la OMS resume el resultado del Comité de Emergencia sobre el virus de Zika. 2016. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/01-02-2016-who-director-general-summarizes-the-outcome-of-the-emergency-committee-regarding-clusters-of-microcephaly-and-guillain-barr%C3%A9-syndrome> [Acceso 9 de agosto de 2020].
27. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES). Informe de situación y evaluación del riesgo de la Fiebre por Viro del Nilo Occidental en España. 2017. Disponible en: [https://www.msrebs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/analisisituacion/doc/Evaluacion\\_de\\_riesgo-VNO-2017.pdf](https://www.msrebs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/analisisituacion/doc/Evaluacion_de_riesgo-VNO-2017.pdf) [Acceso 9 de agosto de 2020].
28. Organización Mundial de la Salud (OMS). Infección por el virus del Nilo Occidental. 2017. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/west-nile-virus> [Acceso 9 de agosto de 2020].
29. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). El virus del Nilo Occidental Síntomas y tratamiento. Disponible en: [https://www.cdc.gov/westnile/esp/sintomas/index\\_en\\_espanol.html](https://www.cdc.gov/westnile/esp/sintomas/index_en_espanol.html) [Acceso 9 de agosto de 2020].
30. MosquitoAlert. Distribución. Disponible en: <http://www.mosquitoalert.com/sobre-mosquitos/distribucion/> [Acceso 10 de agosto de 2020].
31. European Centers for Disease Control and Prevention (ECDC). *Aedes albopictus* – current known distribution: August 2019. 2019. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/aedes-albopictus-current-known-distribution-august-2019> [Acceso 10 de agosto de 2020].
32. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES). Evaluación rápida de riesgo. Identificación del mosquito *Aedes aegypti* en Fuerteventura. 2017. Disponible en: [https://www.msrebs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/docs/20171226\\_Aedes-aegypti\\_en\\_Fuerteventura\\_ERR.pdf](https://www.msrebs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/docs/20171226_Aedes-aegypti_en_Fuerteventura_ERR.pdf) [Acceso 10 de agosto de 2020].
33. European Centers for Disease Control and Prevention (ECDC). *Aedes aegypti* current known distribution: July 2019. 2019. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/aedes-aegypti-current-known-distribution-july-2019> [Acceso 10 de agosto de 2020].
34. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES). Evaluación rápida de riesgo. Identificación del mosquito *Aedes japonicus* en Asturias. 2018. Disponible en: [https://www.msrebs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/docs/AedesJaponicusEnAsturias\\_ERR.27.07.2018.pdf](https://www.msrebs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/docs/AedesJaponicusEnAsturias_ERR.27.07.2018.pdf) [Acceso 10 de agosto de 2020].
35. European Centers for Disease Control and Prevention (ECDC). *Aedes japonicus* – current known distribution: August 2019. 2019. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/aedes-japonicus-current-known-distribution-august-2019> [Acceso 10 de agosto de 2020].



36. González MA, Pavan MG, Fernandes RS, Busquets N, David MR, Lourenço-Oliveira R, et al. Limited risk of Zika virus transmission by five *Aedes albopictus* populations from Spain. *Parasit Vectors*. 2019;12(1):150. DOI: [10.1186/s13071-019-3359-1](https://doi.org/10.1186/s13071-019-3359-1)
37. Negredo Antón AI, de Ory Manchón F, Sánchez-Seco Fariñas MP, Franco Narváez L, Gegúndez Cámara MI, Navarro Mari JM, et al. Diagnóstico microbiológico de arbovirosis y robovirosis emergentes. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(3):197-205. DOI: [10.1016/j.eimc.2013.07.011](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2013.07.011)
38. Schaffner F, Vazeille M, Kaufmann C, Failloux A-B, Mathis A. Vector competence of *Aedes japonicus* for chikungunya and dengue viruses. *Eur Mosq Bull*. 2011;(29):141-142. DOI: [10.5167/uzh-53052](https://doi.org/10.5167/uzh-53052)
39. Eritja R, Ruiz-Arrondo I, Delacour-Estrella S, Schaffner F, Álvarez-Chachero J, Bengoa M, et al. First detection of *Aedes japonicus* in Spain: an unexpected finding triggered by citizen science. *Parasit Vectors*. 2019;12(1):53. DOI: [10.1186/s13071-019-3317-y](https://doi.org/10.1186/s13071-019-3317-y)
40. Díez-Fernández A, Martínez-de la Puente J, Ruiz S, Gutiérrez-López R, Soriguer R, Figuerola J. *Aedes vittatus* in Spain: current distribution, barcoding characterization and potential role as a vector of human diseases. *Parasit Vectors*. 2018;11(1):297. DOI: [10.1186/s13071-018-2879-4](https://doi.org/10.1186/s13071-018-2879-4)
41. Díez-Fernández A, Martínez-de la Puente J, Ruiz S, Gutiérrez-López R, Soriguer R, Figuerola J. Correction to: *Aedes vittatus* in Spain: current distribution, barcoding characterization and potential role as a vector of human diseases. *Parasit Vectors*. 2019;12(1):479. DOI: [10.1186/s13071-019-3737-8](https://doi.org/10.1186/s13071-019-3737-8)
42. 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*. 2015;8:655. DOI: [10.1186/s13071-015-1262-y](https://doi.org/10.1186/s13071-015-1262-y)
43. Fernández Martínez B, Martínez Sánchez E V., Díaz García O, Gómez Barroso D, Sierra Moros MJ, Cano Portero R, et al. La enfermedad por virus Zika en España. Resultados de la vigilancia y epidemiología de los casos notificados en 2015-2017. *Med Clin (Barc)*. 2019;153(1):6-12. DOI: [10.1016/j.medcli.2018.12.014](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.12.014)
44. Redondo Bravo L, Suarez Rodríguez B, Fernández Martínez B, Simón Soria F, Díaz García O, Sierra Moros MJ. Epidemia por virus Zika. Respuesta desde la salud pública en España. *Rev Esp Salud Publica*. 2018;92:e201811079. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1135-57272018000100311](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272018000100311)
45. Fernandez-Garcia MD, Bangert M, de Ory F, Potente A, Hernandez L, Lasala F, et al. Chikungunya virus infections among travellers returning to Spain, 2008 to 2014. *Euro Surveill*. 2016;21(36):30336. DOI: [10.2807/1560-7917.ES.2016.21.36.30336](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.36.30336)
46. Bocanegra C, Antón A, Sulleiro E, Pou D, Salvador F, Roure S, et al. Imported cases of Chikungunya in Barcelona in relation to the current American outbreak. *J Travel Med*. 2016;23(3):tav033. DOI: [10.1093/jtm/tav033](https://doi.org/10.1093/jtm/tav033)

47. European Centers for Disease Control and Prevention (ECDC). Surveillance Atlas of Infectious Diseases. Disponible en: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx> [Acceso 12 de agosto de 2020].
48. Requena-Méndez A, García C, Aldasoro E, Vicente J, Martínez M, Pérez-Molina J, et al. Cases of chikungunya virus infection in travellers returning to Spain from Haiti or Dominican Republic, April-June 2014. *Euro Surveill.* 2014;19(28):20853. DOI: [10.2807/1560-7917.es2014.19.28.20853](https://doi.org/10.2807/1560-7917.es2014.19.28.20853)
49. Outbreak news. Chikungunya, Spain. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90(33):409. Disponible en: <https://www.who.int/wer/2015/wer9033.pdf?ua=1>
50. Cerrillo Arranz M, CampaFont MT, Ibanez Milan C. Chikungunya: enfermedad vírica emergente: irrupción en el ámbito laboral: primer caso declarado en España como accidente de trabajo. *Med Segur Trab.* 2016;62(244):282-287. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0465-546X2016000300009&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0465-546X2016000300009&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
51. European Centers for Disease Control and Prevention (ECDC). Rapid Risk Assessment: Chikungunya case in Spain without travel history to endemic areas, 24 August 2015. 2015. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-chikungunya-case-spain-without-travel-history-endemic-areas> [Acceso 13 de agosto de 2020].
52. 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.* 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)
53. Brustolin M, Santamaria C, Napp S, Verdún M, Rivas R, Pujol N, et al. Experimental study of the susceptibility of a European *Aedes albopictus* strain to dengue virus under a simulated Mediterranean temperature regime. *Med Vet Entomol.* 2018;32(4):393-398. DOI: [10.1111/mve.12325](https://doi.org/10.1111/mve.12325)
54. Santos-Sanz S, Sierra-Moros MJ, Oliva-Iñiguez L, Sanchez-Gómez A, Suarez-Rodriguez B, Simón-Soria F, et al. Posibilidad de introducción y circulación del virus del Dengue en España. *Rev Esp Salud Publica.* 2014;88(5):555-567. DOI: [10.4321/S1135-57272014000500002](https://doi.org/10.4321/S1135-57272014000500002)
55. Redondo-Bravo L, Ruiz-Huerta C, Gomez-Barroso D, Sierra-Moros MJ, Benito A, Herrador Z. Imported dengue in Spain: a nationwide analysis with predictive time series analyses. *J Travel Med.* 2019;26(8):taz072. DOI: [10.1093/jtm/taz072](https://doi.org/10.1093/jtm/taz072)
56. Monge S, García-Ortúzar V, López Hernández B, Lopaz Pérez MÁ, Delacour-Estrella S, Sánchez-Seco MP, et al. Characterization of the first autochthonous dengue outbreak in Spain (August–September 2018). *Acta Trop.* 2020;205:105402. DOI: [10.1016/j.actatropica.2020.105402](https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2020.105402)
57. Valerio L, Roure S, Fernández-Rivas G, Ballesteros A-L, Ruiz J, Moreno N, et al. Arboviral infections diagnosed in a European area colonized by *Aedes albopictus* (2009–2013, Catalonia, Spain). *Travel Med Infect Dis.* 2015;13(5):415-421. DOI: [10.1016/j.tmaid.2015.06.008](https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2015.06.008)

58. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES). Evaluación rápida de riesgo. Primeros casos de dengue autóctono en España. Actualización noviembre 2018. 2018. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/docs/ERR\\_Dengue\\_autoctono\\_Espana.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/docs/ERR_Dengue_autoctono_Espana.pdf) [Acceso 13 de agosto de 2020].
59. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES). Evaluación rápida de riesgo. Dengue autóctono en España. 2ª actualización. 2019. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/analisisituacion/doc/ERR\\_Dengue\\_autoctono\\_mayo2019.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/analisisituacion/doc/ERR_Dengue_autoctono_mayo2019.pdf) [Acceso 14 de agosto de 2020].
60. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES). Evaluación rápida de riesgo. Transmisión sexual del virus dengue en España. 2019. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/Doc.Eventos/ERR\\_De\\_dengue\\_FINAL.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/Doc.Eventos/ERR_De_dengue_FINAL.pdf) [Acceso 14 de agosto de 2020].
61. Gutiérrez-López R, Bialosuknia SM, Ciota AT, Montalvo T, Martínez-de la Puente J, Gangoso L, et al. Vector Competence of *Aedes caspius* and *Ae. albopictus* Mosquitoes for Zika Virus, Spain. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(2):346-348. DOI: [10.3201/eid2502.171123](https://doi.org/10.3201/eid2502.171123)
62. De Salazar PM, Jané M, Maresma M, Plasencia A. Evaluación del riesgo de transmisión autóctona del virus Zika y otras enfermedades virales emergentes transmitidas por mosquitos en Cataluña. *Gac Sanit.* 2018;32(1):101-105. DOI: [10.1016/j.gaceta.2017.09.004](https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2017.09.004)
63. Millet J-P, Montalvo T, Bueno-Marí R, Romero-Tamarit A, Prats-Urbe A, Fernández L, et al. Imported Zika Virus in a European City: How to Prevent Local Transmission? *Front Microbiol.* 2017;8:1319. DOI: [10.3389/fmicb.2017.01319](https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01319)
64. Burillo-Martínez S, Fernández-Ruiz M, Pérez-Rivilla A, Zarco-Olivo C. Zika Virus Infection: An Emerging Disease the Dermatologist Must Know About. Infección por virus del Zika: una enfermedad emergente que el dermatólogo debe conocer. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(8):687-689. DOI: [10.1016/j.ad.2016.04.012](https://doi.org/10.1016/j.ad.2016.04.012)
65. Cosano-Quero A, Velasco-Tirado V, Sánchez Seco MP, Manzanedo-Bueno L, Belhassen-García M. Zika Virus: Cutaneous Manifestations in 3 Patients. *Virus Zika: manifestaciones cutáneas en 3 pacientes. Actas Dermosifiliogr.* 2018;109(3):e13-e16. DOI: [10.1016/j.ad.2017.02.021](https://doi.org/10.1016/j.ad.2017.02.021)
66. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES). Evaluación rápida de riesgo. Evaluación Rápida del Riesgo de transmisión de la infección del virus Zika en España. 9ª actualización. 2019. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/analisisituacion/doc/ERR\\_Zika\\_9actualizacion.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/analisisituacion/doc/ERR_Zika_9actualizacion.pdf) [Acceso 14 de agosto de 2020].

67. Brustolin M, Talavera S, Santamaría C, Rivas R, Pujol N, Aranda C, et al. *Culex pipiens* and *Stegomyia albopicta* (= *Aedes albopictus*) populations as vectors for lineage 1 and 2 West Nile virus in Europe. *Med Vet Entomol.* 2016;30(2):166-173. DOI: [10.1111/mve.12164](https://doi.org/10.1111/mve.12164)
68. Vilbic-Cavlek T, Savic V, Petrovic T, Toplak I, Barbic L, Petric D, et al. Emerging Trends in the Epidemiology of West Nile and Usutu Virus Infections in Southern Europe. *Front Vet Sci.* 2019;6:437. DOI: [10.3389/fvets.2019.00437](https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00437)
69. Ruiz-Arrondo I, McMahon BJ, Hernández-Triana LM, Santibañez P, Portillo A, Oteo JA. Surveillance of Mosquitoes (Diptera, Culicidae) in a Northern Central Region of Spain: Implications for the Medical Community. *Front Vet Sci.* 2019;6:86. DOI: [10.3389/fvets.2019.00086](https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00086)
70. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. Año 2016. 2019. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=25/01/2019-d8ee271b6f> [Acceso 23 de agosto de 2020].
71. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. Años 2017-2018. 2020. Disponible en: [https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/INFORMES%20RENAVE/RENAVE\\_Informe\\_anual\\_2017-2018.pdf](https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/INFORMES%20RENAVE/RENAVE_Informe_anual_2017-2018.pdf) [Acceso 23 de agosto de 2020].
72. Jesús-De La Calle I, Espinosa-García MJ, Pérez-Ramos S, Cruz-Rosales E. Primeros casos confirmados de meningoencefalitis humana por virus del Nilo Occidental en Andalucía, España. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(7):426-427. DOI: [10.1016/j.eimc.2012.02.013](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2012.02.013)
73. Vázquez A, Sánchez-Seco MP, Ruiz S, Molero F, Hernández L, Moreno J, et al. Putative New Lineage of West Nile Virus, Spain. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(3):549-552. DOI: [10.3201/eid1603.091033](https://doi.org/10.3201/eid1603.091033)
74. Junta de Andalucía, Conserjería de Salud y familias. Se declaran en Sevilla 18 casos de meningoencefalitis vírica. 2020. Disponible en: <https://www.juntadeandalucia.es/organismos/saludyfamilias/actualidad/noticias/detalle/241398.html> [Acceso 24 de agosto de 2020].
75. Sevilla.abc.es. El virus del Nilo alcanza a 12 municipios de Sevilla y baja a 16 el número de hospitalizados, seis en la UCI. 2020. Disponible en: [https://sevilla.abc.es/provincia/sevi-virus-nilo-virus-nilo-alcanza-12-municipios-sevilla-y-baja-16-numero-hospitalizados-seis-202008261654\\_noticia.html#vca=mod-esnoticia-p6&vmc=virus-del-nilo-sevilla&vso=abcdesevilla-es&vli=noticia.foto.sevilla](https://sevilla.abc.es/provincia/sevi-virus-nilo-virus-nilo-alcanza-12-municipios-sevilla-y-baja-16-numero-hospitalizados-seis-202008261654_noticia.html#vca=mod-esnoticia-p6&vmc=virus-del-nilo-sevilla&vso=abcdesevilla-es&vli=noticia.foto.sevilla) [Acceso 27 de agosto de 2020].