

# Universidad Miguel Hernández

FACULTAD DE FARMACIA  
CURSO ACADÉMICO 2017/2018



## TRABAJO FIN DE GRADO

### **Infecciones por virus Toscana, virus del Nilo occidental y otros arbovirus de interés en Europa. Revisión bibliográfica**

**Autor: David Reig Sánchez**

**Tutor: Pedro Antequera Rodríguez**  
**Modalidad: Revisión bibliográfica**  
**Área de Parasitología. Grado en Farmacia**

## **RESUMEN**

Durante los últimos años se ha detectado una emergencia y reemergencia de arbovirus alrededor del mundo que están provocando serios problemas en la Salud Pública.

Las infecciones por los arbovirus que se producen son de carácter autóctono y de casos importados de otras zonas. La globalización es uno de los factores que ha provocado este hecho, ya que los avances en el transporte realizados por el ser humano han facilitado viajar a diversas partes del mundo de forma relativamente sencilla y así poder introducir virus propios de unas latitudes en otras alejadas. Otros factores como la actividad humana en zonas rurales para construir viviendas o el cambio climático son causantes en cierta medida del aumento de los vectores que transportan a los arbovirus.

España es un país que posee las características idóneas para tener en circulación autóctona virus como el del Nilo Occidental o el virus Toscana, además de poder establecerse arbovirus de otras zonas geográficas del planeta. Estas características son el clima que permite el desarrollo de los vectores, la propia presencia de vectores competentes para la dispersión de virus de otras latitudes, la cercanía con el continente africano donde existen diversos arbovirus en circulación y el elevado número de viajeros que llegan de visita al país.

El panorama actual de las arbovirosis en Europa no es peligroso, pero debido a los factores de riesgo que existen y al problema que suponen estas infecciones, es de vital importancia conocer las características principales de los arbovirus y establecer programas de control de los vectores.

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	4
1.1. ARBOVIRUS. ANTECEDENTES DEL TEMA.....	4
1.2. ARBOVIRUS AUTÓCTONOS .....	5
1.2.1 VIRUS WEST- NILE: ASPECTOS VIROLÓGICOS.....	5
1.2.2 VIRUS TOSCANA: ASPECTOS VIROLÓGICOS.....	6
1.3. ARBOVIRUS IMPORTADOS.....	7
1.3.1 VIRUS DENGUE.....	7
1.3.2 VIRUS DE LA FIEBRE DEL VALLE DEL RIFT.....	8
1.3.3 VIRUS ZIKA.....	9
1.3.4 VIRUS CHINCKUNGUNYA.....	9
1.3.5 VIRUS DE LA FIEBRE AMARILLA.....	10
1.4. FIEBRES HEMORRÁGICAS.....	10
1.4.1 VIRUS DE CRIMEA-CONGO.....	11
1.5. ASPECTOS CLÍNICOS.....	11
1.6. DIAGNÓSTICO ARBOVIROSIS.....	12
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	15
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	16
<b>4. DISCUSIÓN</b> .....	17
4.1.ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS: CASOS IMPORTADOS Y AUTÓCTONOS.....	17
4.2. FACTORES DE RIESGO.....	27
4.2.1 VECTORES.....	27
4.2.2 MOVIMIENTOS MIGRATORIOS, CRECIMIENTO POBLACION MUNDIAL Y URBANIZACIÓN.....	31
4.2.3 CAMBIOS AMBIENTALES Y CLIMÁTICOS.....	32
<b>5. CONCLUSIONES</b> .....	34
<b>6. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	36

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Arbovirus. Antecedentes del tema

Los arbovirus son un grupo heterogéneo de virus pertenecientes a distintas familias y géneros que tienen la característica común de ser transmitidos por artrópodos (1). La palabra arbovirus es el resultado de la descripción de este grupo de virus en inglés (*ARthropod BOrne VIRUSes*) (2).

El Catálogo Internacional de Arbovirus ha registrado 534 especies virales, de las cuales 214 están clasificadas, 287 se consideran posibles arbovirus y 33 de ellos son provisionales (3). De los virus recogidos en el catálogo, 134 son patógenos para el hombre y prácticamente todos son virus ARN. La mayoría de los arbovirus pertenecen a las familias *Togaviridae*, *Flaviviridae*, *Reoviridae*, *Rhabdoviridae* y *Bunyaviridae* (1).

El ciclo natural de los arbovirus ocurre, generalmente, en dos fases; la multiplicación y amplificación del virus se produce en el artrópodo hematófago y posteriormente se transmite al hospedador vertebrado a través de la picadura (2). Cuando la picadura se produce al hombre, se dice que suele ser una vía muerta para la transmisión del virus debido a que hay pocas posibilidades de que sea picado por otro artrópodo. Además, la viremia es de corta duración y de bajo título (1). Los principales reservorios vertebrados para los arbovirus de importancia en salud pública son las aves y los roedores, y los principales vectores son dípteros y garrapatas (1).

Algunos arbovirus presentan una distribución universal, mientras que otros tienen una distribución geográfica más restringida debido a que se han adaptado a un binomio vector transmisor/huésped vertebrado específico (4). En consecuencia, para realizar el correcto diagnóstico de estas infecciones es muy importante conocer los antecedentes de viajes y las posibles exposiciones del paciente. La incidencia de las infecciones por arbovirus tienden a presentar un

patrón estacional, siendo la más alta durante los meses veraniegos en las regiones templadas y en los meses más lluviosos en los trópicos, puesto que los vectores presentan mayor actividad durante estas estaciones (1).

## 1.2. Arbovirus autóctonos

En España las infecciones por arbovirus a tener en cuenta son las producidas por el virus West Nile (WNV) y el virus Toscana (TOSV). Se asocian a enfermedades neurológicas agudas y se transmiten por mosquitos y flebotomos, respectivamente, que se encuentran distribuidos por todo el país (5).

### 1.2.1. Virus West Nile: aspectos virológicos

El virus West Nile (WNV) es un arbovirus perteneciente a la familia *Flaviviridae* y del género *Flavivirus*. Se aisló por primera vez en 1937 de la sangre de una mujer con síndrome febril en la provincia West Nile, Uganda (3).

Las partículas víricas (viriones) tienen forma esférica y un tamaño de 40-60 nm. Estos viriones están formados por una nucleocápsida icosaédrica rodeada de una envuelta lipídica en la que se insertan la glicoproteína E y la glicoproteína prM. Dentro de la nucleocápsida se encuentra el genoma del virus, que es un ARN monocatenario (11 kb) de polaridad positiva (5).

El ciclo biológico del virus implica a un mosquito como vector (en nuestro entorno *Culex pipiens* generalmente) y un ave que actúa como huésped amplificador. El humano y otros mamíferos son el huésped final pudiendo producir enfermedad de diversa magnitud. También se ha visto que la transmisión del virus se puede producir a través de transfusiones de sangre o el trasplante de órganos sólidos de personas infectadas (5). Los humedales con abundancia de aves y mosquitos son el lugar idóneo para la circulación del WNV, y es solamente cuando este ciclo rural se desborda a un ciclo urbano cuando se observan los casos en personas (6).

El WNV se encuentra distribuido por todos los continentes excepto en la Antártida (3). En 1999 se introdujo el virus en América del Norte, y desde entonces se ha expandido por todo el continente. En los últimos años se han producido diversos brotes de WNV en Europa de menor magnitud y gravedad que los producidos en América, aunque se está observando que cada vez son más virulentos y están apareciendo en zonas en las que anteriormente no se habían declarado casos. En la última década se han producido varios casos en países del Mediterráneo como Francia, Italia, Marruecos, Israel y Túnez. En España el primer caso de infección por WNV se produjo en 2004, y actualmente las zonas principales a vigilar son los humedales en el Parque Nacional de Doñana, Cataluña, Valencia, Murcia y Baleares (6).

#### 1.2.2. Virus Toscana: aspectos virológicos

El virus Toscana (TOSV) fue aislado por primera vez en 1971 en la región italiana de Toscana. Perteneció a la familia de virus *Bunyaviridae*, y al género *Phlebovirus* (7). El TOSV tiene forma esférica y un tamaño alrededor de 80-120 nm de diámetro. Es un virus envuelto, en cuya cubierta se encuentran las glicoproteínas G1 y G2. El genoma de TOSV es un ARN monocatenario, formado por tres segmentos (S, M y L), con polaridad negativa excepto para el segmento S, que codifica en ambos sentidos (5). Estos segmentos codifican proteínas como la proteína N de la nucleocápsida, la proteína no estructural NSm y proteína L, precursora de la ARN polimerasa que también forma parte de la nucleocápsida (5).

Los principales vectores de TOSV son *Phlebotomus perniciosus* y *P. perfiliewi*. El virus se transmite al humano cuando éste es picado por el vector. Actualmente no se conoce ningún reservorio vertebrado para TOSV; sólo se ha descrito el aislamiento del virus en un murciélago de la especie *Pipistrellus khuli*, aunque se sospecha que debe existir algún ciclo de amplificación del virus, ya que cuando se transmite verticalmente entre los flebotomos a tasa de infección en éstos va disminuyendo cada generación (7).

La distribución del virus Toscana es fundamentalmente mediterránea, aunque fue mediante el estudio de viajeros como se describió la presencia del virus en los países del Mediterráneo como España, Italia, Francia, Portugal, Chipre y Turquía. En 1988 fue cuando se aisló por primera vez en nuestro país en pacientes con meningitis linfocitaria y posteriormente se han descrito más casos excepto en la comunidad de Cantabria (5). Es en la zona de Granada donde se ha encontrado tasas de anticuerpos más elevadas y muy parecidas a las encontradas en Italia, aunque la virulencia allí es mayor probablemente porque la cepa VTOS española sea menos virulenta (7).

### 1.3. Arbovirus importados

Existen otros muchos arbovirus en el mundo y algunos de ellos, aunque son autóctonos de determinadas zonas geográficas, han producido infecciones en otras distintas. Algunos ejemplos son las infecciones por el virus dengue, virus del Valle del Rift, virus del Zika, virus del Chikungunya y el virus de la fiebre amarilla (1). Ante los casos ya producidos por algunos de estos arbovirus y el existente peligro de que otros puedan aparecer en España, resulta esencial conocer sus características más importantes.

#### 1.3.1. Virus dengue

El virus dengue (DENV) pertenece al género *Flavivirus*, de la familia *Flaviviridae*. Se transmite al ser humano por la picadura de mosquitos del género *Aedes* (especies *A.aegypti* y *A.albopictus*), produciendo un síndrome febril denominado dengue (5) (8). El dengue es un virus ARN que abarca cuatro serotipos: DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4 (5). Cabe destacar que la infección por un serotipo determinado brinda inmunidad homóloga de larga duración para ese serotipo, pero no protege frente a la infección por otro de los serotipos. Normalmente, los diferentes serotipos co-circulan durante las epidemias por lo que una misma persona podría llegar a enfermarse varias veces a lo largo de su vida (9). Es un arbovirus icosaedro de 50 nm aproximadamente.

Está formado por una membrana lipídica sobre la que se insertan las proteínas de membrana y de la envoltura. El genoma viral está formado por una cadena de ARN simple con polaridad positiva (8).

El dengue es una de las arbovirosis más extendidas produciendo brotes y epidemias en países tropicales y subtropicales. La Organización Mundial de la Salud (OMS) afirma que se producen casos en Asia, América, África, Oceanía y, recientemente en Europa tras 80 años de ausencia, especialmente en países del Mediterráneo, incluidas la mayor parte de las islas y provincias costeras de España (5).

### 1.3.2. Virus de la fiebre del Valle de Rift

El virus de la fiebre del Valle del Rift (RVFV) es un arbovirus de la familia *Bunyaviridae* del género *Phlebovirus*. Se identificó por primera vez en 1931 en el Valle del Rift, en Kenia (11). Es un virus esférico de un tamaño de 90-100 nm. Posee una envuelta lipídica procedente de la célula infectada. El genoma es un ARN de cadena simple de polaridad negativa formada por tres segmentos (L, M y S) (11).

La forma de transmisión más frecuente es el contacto directo o indirecto con sangre u órganos de animales infectados. La enfermedad también se puede transmitir por vectores, existen más de 30 especies de mosquitos capaces de transmitir el RVFV, de los cuales los géneros *Aedes* y *Culex* son las más importantes (11).

Actualmente la fiebre del Valle del Rift (FVR) se considera endémica en muchos países de África y se ha producido una reciente expansión tanto a Oriente Próximo (Arabia Saudí y Yemen), como hacia el norte de Mauritania. Aunque el riesgo actual de introducción de la FVR en España es muy bajo, nuestro país presenta las condiciones ambientales y la ubicación geográfica

apropiadas para el establecimiento del virus, en caso de que éste llegara a introducirse (11).

### 1.3.3. Virus del Zika

El virus del Zika (ZIKV) es un arbovirus de la familia *Flaviviridae* perteneciente al género *Flavivirus* que se transmite al ser humano por la picadura de mosquitos del género *Aedes* principalmente, según la OMS. Además, también se transmite vía sexual, por transfusión de sangre y vía materno-fetal (12). Se aisló por primera vez en 1947 de un primate en el bosque Zika, en Uganda. En el año 1952 se encontró por primera vez en humanos, y más tarde en 1964 se descubrió que producía enfermedad (13). El ZIKV tiene forma esférica y un tamaño de 42-52 nm. Tiene una envoltura lipídica con las glicoproteínas E y M que actúan como receptores celulares. Es un virus ARN de cadena monocatenaria con polaridad positiva que codifica 3 proteínas estructurales y 7 no estructurales (14).

Según la OMS, la distribución geográfica del virus del Zika se ha extendido por el continente de manera sostenida desde que se detectó por primera vez en América en el año 2015. Su distribución geográfica es principalmente en América aunque es probable que el virus se transmita y detecte en otros países dentro del alcance geográfico de los vectores competentes, como puede ser el caso de España donde la especie *Aedes albopictus* está establecida, según el European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).

### 1.3.4. Virus Chikungunya

El virus Chikungunya (CHIKV) es un *Alphavirus* perteneciente a la familia *Togaviridae*. Se descubrió en 1953 tras un brote de enfermedad febril en Tanzania (5). Es un virus de 60-70 nm de diámetro y está envuelto por una bicapa lipídica. En la región central se localiza la cápside de simetría icosaédrica, ésta encierra el ARN de una sola hebra y polaridad positiva (16). Existen dos linajes

principales, uno circulante en África Occidental y el otro en el Este, Centro y Sur del continente africano así como en Asia (5).

Se transmite mediante la picadura del mosquito del género *Aedes* (*albopictus* y *aegypti* principalmente). Una característica importante del virus es que es uno de los pocos arbovirus para el que el ser humano es un reservorio eficaz (5). En España, el vector *A. albopictus* se estableció en 2012 en muchos municipios de la costa mediterránea y, desde 2006 se empezaron a diagnosticar casos importados en España (5).

#### 1.3.5. Virus de la fiebre amarilla

El virus de la fiebre amarilla (YFV) es el causante de la enfermedad denominada fiebre amarilla. Es un virus de la familia *Flaviviridae* perteneciente al género *Flavivirus*. Se transmite al ser humano por la picadura del mosquito *Aedes aegypti* (5). Es un virus pequeño con forma esférica de 40-50 nm, con envoltura y su genoma está constituido por ARN de cadena simple no segmentado, de polaridad positiva (16).

Se estima que aparecen 200.000 casos al año de los cuales 30.000 acaban falleciendo. Se consideran zonas endémicas 33 países de África subsahariana y zonas selváticas y rurales de América Central y del Sur (5).

#### 1.4. Fiebres hemorrágicas

Según la OMS, las fiebres hemorrágicas son un conjunto de enfermedades causadas por diferentes virus que presentan una sintomatología común: incremento de la permeabilidad capilar, leucopenia y trombocitopenia.

#### 1.4.1. Virus de la fiebre de Crimea-Congo

El virus de la fiebre de Crimea-Congo (CCHFV) es un arbovirus del género *Nairovirus*, de la familia *Bunyaviridae*. Las garrapatas (género *Hyalomma*) actúan tanto como vector principal como de reservorio natural para el virus (17). Se transmite al ser humano mediante la picadura de la garrapata, por el contacto directo con secreciones, fluidos o sangre de un animal o persona infectada (18). Es un virus con ARN monocatenario formado por tres segmentos (S, M y L) con polaridad negativa (18).

La fiebre de Crimea-Congo es la enfermedad viral transmitida por garrapatas más extendida a nivel mundial, apareciendo en África, Asia, Europa del Este y Oriente Medio (17).

#### 1.5. Aspectos clínicos

El WNV puede producir un cuadro no neuroinvasivo conocido como fiebre por WNV que se trata de un cuadro seudogripal. Tras 2-6 días aparecen fiebre, cefalea, dolor articular, adenopatías y exantema. Cuando el virus consigue atravesar la BHE se produce encefalitis y meningitis. Algunos síntomas menos comunes son hemorragias en la retina, rabdomiolisis, fiebre hemorrágica con púrpura y fallo multiorgánico que cursa con elevada mortalidad (5).

Las infecciones por TOSV suelen seguir un curso benigno y de duración variable con síntomas como fiebre alta, cefalea y vómitos. Aún así, se considera a este virus como la segunda causa de meningitis viral tras los enterovirus. Esta complicación puede llegar a ser grave y dejar secuelas (5).

La enfermedad del dengue suele cursar con fiebre, cefalea, dolor muscular y articular, y erupciones cutáneas. Si la enfermedad empeora puede aparecer dolor abdominal, sangrado de mucosas y acumulación de líquidos hasta desencadenar en dengue grave, en la que se produce la extravasación de líquido con insuficiencia respiratoria, sangrado intenso y afectación de órganos (5).

La mayoría de infecciones producidas por el virus de la fiebre del Valle del Rift son asintomáticas o producen un síndrome pseudogripal. El 3-20% de los casos presenta visión borrosa y pérdida de agudeza visual, confusión y coma dejando secuelas o llegando a provocar la muerte, y en un 1% de los casos se desarrolla la forma hemorrágica (letalidad del 60%) produciendo hepatitis, trombocitopenia, ictericia y hemorragias múltiples (11).

El virus del Zika provoca fiebre, artralgia, fatiga, conjuntivitis y dolor de cabeza. Otros síntomas menos frecuentes son el dolor retro-orbital, molestias gastrointestinales y el síndrome de Guillain-Barré en el que el sistema inmunitario ataca los nervios periféricos. En las embarazadas, se llegan a producir malformaciones en el feto como la microcefalia (ECDC).

Las infecciones por CHIKV se presentan con fiebre alta repentina en los que en el 50% de los casos aparecen erupciones maculopapulares y artralgias. Las principales complicaciones son trastornos gastrointestinales, descompensación cardiovascular y meningoencefalitis (5).

La fiebre amarilla comienza con un período de infección en el que se presenta una fase congestiva de inicio súbito, fiebre, escalofríos, signo de Faget y cefalea. En la fase de remisión la fiebre desaparece para volver aparecer junto a náuseas y vómitos. Finalmente se produce un período de intoxicación en el que se produce insuficiencia hepato-renal, albuminuria y postración intensa. En el 50% de los casos se produce la muerte a los 10-14 días (5).

Por último, el virus de Crimea-Congo inicialmente provoca fiebre, cefalea, mialgias y mareos. Más tarde aparecen manifestaciones hemorrágicas y hepatoesplenomegalia frecuentemente. En el período de convalecencia se ha descrito la presencia de pulso débil, polineuritis, disnea, xerostomía y pérdida de audición y memoria (18).

## 1.6. Diagnóstico de arbovirosis

En el diagnóstico de la arbovirosis resulta esencial conocer el historial de viajes del paciente así como el posible contacto con animales para poder descartar virus o para orientar el diagnóstico del arbovirus causante de la

infección. Otro dato importante que conviene conocer es el inicio de la sintomatología que ayudará en la selección del tipo de métodos, directos o indirectos, que se utilizarán en el laboratorio. El diagnóstico se puede basar en la detección del virus (métodos de detección de antígeno, de genoma o cultivo del virus) o en la respuesta inmune frente a la infección que suele dar mejor rendimiento (5).

La detección de antígeno resulta útil si se aplica en las etapas tempranas de la infección que, por lo general, suele ser entre los 5-7 primeros días desde la aparición de los síntomas. Este método permite obtener los resultados rápidamente aunque éstos pueden ser difícil de interpretar debido a la reactividad antigénica cruzada existente entre virus pertenecientes al mismo género si éstos circulan en la misma zona geográfica (5).

Las técnicas moleculares basadas en la detección del genoma vírico son un avance importante en el diagnóstico de arbovirosis debido a la rapidez en la obtención de los resultados y, la especificidad y sensibilidad de la prueba. Se consideran el método de elección para el diagnóstico rápido de la infección en los primeros días de enfermedad aunque se deben complementar con los resultados de métodos serológicos. Existen numerosos métodos basados en la reacción en cadena de polimerasa (PCR) que pueden detectar el género del virus como la especie implicada en la infección. Otras estrategias desarrolladas para la detección del genoma del virus son las técnicas de amplificación isotérmica como NASBA (*Nucleic Acid Sequence-Bases Amplification*), TMA (*Transcription-Mediated Amplification*) y RT-LAMP (*Retrotranscription Loop-mediated isothermal AMPlification*) (5).

Para la detección de anticuerpos específicos en el diagnóstico de arbovirus se utiliza el suero como muestra más adecuada, aunque en ocasiones se puede utilizar el plasma. A los pocos días del inicio de los síntomas se puede detectar los anticuerpos IgM que son de corta duración (2-4 meses), más tarde aparecen los anticuerpos IgG que permanecen detectables toda la vida. Debido

al corto período de viremia para muchos arbovirus, esta prueba diagnóstica es uno de los métodos de elección. La producción intratecal de anticuerpos es una herramienta útil a la hora de diagnosticar la infección por virus como el WNV, TOSV, DENV y CHIKV, ya que se ha descrito el aislamiento de éstos en el SNC (5).

En el diagnóstico serológico de las infecciones por arbovirus se emplean las técnicas de IFI (InmunoFluorescencia Indirecta) y ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*). Existen diversos ensayos comerciales disponibles para la identificación de arbovirus (5).



## **2. OBJETIVOS**

En el presente trabajo se ha planteado como objetivo principal realizar una revisión bibliografía sobre las características principales de los arbovirus presentes en Europa y de otras zonas geográficas que representan un especial interés por el potencial peligro de establecerse en el continente europeo.

Para cumplir este objetivo principal, se plantearon una serie de objetivos específicos:

- Conocer los aspectos epidemiológicos de los casos importados y autóctonos de las arbovirosis en Europa.
- Describir factores de riesgo como la proliferación de los vectores necesarios en nuestro entorno.
- Evaluar si los movimientos migratorios y el crecimiento población mundial pueden influir en el desarrollo de infecciones por estos virus.
- Conocer la relación de los cambios ambientales y climáticos con este tipo de infecciones.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

Con la pretensión de conocer el panorama actual de las infecciones por arbovirus en Europa y alcanzar los objetivos señalados, hemos realizado una búsqueda bibliográfica utilizando varias fuentes; artículos científicos, publicaciones de congresos en formato online publicados en la revista de SEIMC, tesis doctorales de la Universidad de Granada, la Universidad Complutense de Madrid y la Universidad Autónoma de Barcelona donde abarcan la temática, informes de la situación y evaluación de riesgo para España de los virus tratados del CCAES, y páginas web de instituciones internacionales como la de la OMS, el ECDC y la ONU.

Se ha usado también la base de datos Medline mediante el buscador PubMed, para ello se han utilizado descriptores como: “arbovirus”, “West Nile virus”, “Toscana virus”, “Dengue virus”, “Rift Valley fever”, “Zika virus”, “Chikungunya virus”, “Yellow fever”, “CCHF virus”, “outbreak”. La aparición y reaparición de arbovirus en Europa y, por consiguiente, las enfermedades que producen representan un peligro para la Salud Pública y el interés científico que suscita queda reflejado en el elevado número de artículos encontrados relacionados con la temática.

## **4. DISCUSIÓN**

Durante los últimos años se ha descrito un incremento de infecciones por especies de arbovirus que estaban controladas. Además se han detectado arbovirus en zonas geográficas donde no se habían detectado anteriormente. Estos hechos se deben fundamentalmente al crecimiento de la población mundial, la urbanización en zonas despobladas, los avances en el transporte que facilitan viajes rápidos y alrededor del mundo, los cambios climáticos y el colapso en los programas de control de los vectores (1).

### **4.1. Aspectos epidemiológicos: casos importados y autóctonos**

#### **4.1.1. Virus autóctonos**

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

La arbovirosis producida por el WNV es endozoótica en África, Asia central y occidental, Oriente Próximo y Australia según recoge Sánchez A. *et al* (2013) en su informe (19). En este mismo informe, Sánchez A. *et al* relata que el primer brote reconocido de WNV en Europa se produjo en los deltas del Ródano y del Volga (Francia) en el año 1962 causando encefalitis en humanos y equinos (19). Posteriormente el virus se ha aislado en Rusia (1962 y 1963), Portugal (1972), Eslovaquia (1974), Moldavia (1974), Ucrania (1975), Hungría (1976), Rumanía (1996), República Checa (1997) e Italia (1998) según lo publicado por Vázquez A. en su artículo de 2010 (3).

Tal y como indican Sánchez A. *et al* (2013), el brote que se produjo en Rumanía en 1996 se considera el primer gran brote en un centro urbano en Europa, la mayoría en Bucarest. Se confirmaron 393 casos de infectados por el virus y hubo más de 800 hospitalizaciones por complicaciones neurológicas que se consideran casos probables. Posteriormente en el año 2000 aparecieron focos de WNV en caballos de zonas de Italia y Francia, y en el año 2003 se

confirmaron 4 casos con enfermedad neuroinvasiva por WNV en otro brote producido en Francia (19).

Según los datos recogidos por Sánchez A. *et al.* (2013), en 2009 se produjeron 28 casos en Europa, de los cuales 18 fueron en Italia, 7 en Hungría y los dos restantes en Rumanía. Fue a partir del 2010 cuando se produjo un importante aumento en el número de casos confirmados (342), de los cuales fallecieron 40 (19). A partir de ese año, el número de casos aumentó hasta el año 2012 y desde entonces ha ido disminuyendo, excepto en el año 2015, según indica el ECDC (Tabla 1).



**Tabla 1.** Evolución del nº de casos por WNV (2011-2016) según datos del ECDC.

Durante este año se han notificado 197 casos humanos por WNV en países de la Unión Europea (UE) según el ECDC. Además, en países vecinos no pertenecientes a la UE como Serbia, Turquía e Israel se han detectado 72 casos. De todos estos casos, se han producido 24 muertes debido a la fiebre del Nilo Occidental.

El primer caso que se detectó en España, fue en el Hospital de Bellvitge (Barcelona) en una persona con meningitis que estuvo en la provincia de Badajoz en los días previos al inicio de los síntomas por lo que probablemente la infección tuvo lugar en esta zona. En el año 2010, tal y como indica Sánchez A. *et al.* (2013) se detectó el WNV en 36 explotaciones de équidos en Cádiz, Sevilla y Málaga, siendo en la zona de Cádiz donde más casos ha habido (19).

Como recoge el trabajo de Pérez M. *et al* (2011), actualmente existe en nuestro país el Plan Nacional para la Vigilancia de la Encefalitis por WNV que se inicia entre marzo y abril y está activo hasta noviembre. Las zonas que se consideran importantes a la hora de vigilar en España son los humedales del Parque Nacional de Doñana, humedales de Cataluña, Valencia, Murcia y las Islas Baleares (6).

### Virus Toscana

Sanbonmatsu S., en su trabajo publicado en 2005, describe que los primeros casos de infección por virus Toscana (TOSV) en España se detectaron en 1988 en pacientes que presentaban meningitis linfocitaria. Posteriormente se han descrito más casos en las provincias de Granada, Madrid y Almería (2). En 2009, Palop MP, recogió más casos de infecciones por TOSV en las provincias de Murcia y Alicante (7).

Diferentes estudios serológicos en población local de zonas de Italia, España y Chipre han demostrado elevada prevalencia de anticuerpos frente al virus Toscana. Además, la aparición de casos esporádicos en Portugal, el Norte de África y el Sur de Francia, indican la amplia circulación del TOSV en países de la zona del Mar Mediterráneo (2). La investigación realizada por Sanbonmatsu S. revela que las cepas de TOSV aisladas en España presentan diferencias importantes en la secuencia del fragmento L respecto a las cepas procedentes de Italia, dicha variabilidad puede deberse a la naturaleza ARN del genoma viral y al ciclo de transmisión entre el huésped y el vector (2). Por otro lado, según Palop MP., las cepas de España han producido manifestaciones clínicas menos graves que las producidas en Italia, lo que hace suponer que esta última es más virulenta que la de nuestro país (7).

En el estudio de seroprevalencia realizado por Sanbonmatsu S *et al* (2005), en la provincia de Granada la tasa global encontrada fue 24,9% siendo el 60,4% de las personas mayores de 65 años. En dicho estudio no se detectaron

diferencias significativas entre el sexo masculino y el femenino, sin embargo sí que hubo diferencia en la prevalencia de anticuerpos frente a TOSV entre las zonas rurales (26,7%) y las zonas urbanas (20,6%) (2).

En otro estudio realizado por De Ory *et al.* en 2007 se compararon la prevalencia de anticuerpos IgG frente TOSV de los periodos 1993-1994 y 1999-2000. La seroprevalencia global detectada en el primer periodo fue de 7,2% mientras que la del segundo fue 5,7%. De igual manera que el estudio anterior, se encontraron más personas con anticuerpos frente TOSV en mayores de 40 años (14,6%) que en menores de 5 años (1%) (7), lo que demuestra que la prevalencia aumenta de forma significativa con la edad, tal y como afirma Franco L *et al* (2003) en su artículo (5).

Respecto a la situación del TOSV en Europa, Palop MP (2009) indica que el virus se aisló en 1971 en la provincia de Grosseto. Entre los años 1977-1988 se realizó un estudio que demostró que el virus Toscana era el principal causante de meningitis aséptica en las regiones de Toscana y Marche, siendo agosto el mes donde más casos se daban ya que es el mes de máxima actividad del vector. Desde entonces se ha aislado el virus en regiones del centro y el sur del país. Otro estudio realizado en Siena durante 7 años demostró que el 52% de los casos de meningitis aséptica eran producidos por TOSV (7). Este mismo trabajo muestra que en el Sur de Francia se han detectado tasas de seroprevalencia de 12% y 18,9% en donantes de sangre y pacientes con meningitis. En Chipre, estudios de seroprevalencia demostraron que el 20% de la población sana presentaba anticuerpos frente al virus. En las Islas Ionian (Grecia) se demostró una seroprevalencia del 60% utilizando la técnica ELISA aunque no se han descrito casos de meningitis por TOSV. Se han descrito 6 casos de meningitis por TOSV en habitantes del Norte de Portugal en los últimos años. Por otro lado, en Alemania se han detectado, aunque muy poco, anticuerpos frente a TOSV, sin embargo, hay que tener en cuenta la posible infección por TOSV en personas con síntomas de meningitis que vengan de zonas endémicas (7). Además, según Franco L. *et al*, se han descrito casos

autóctonos en Turquía y casos de personas que regresaban de zonas endémicas en Suecia (5).

#### 4.1.2. Virus importados

##### Virus dengue

La OMS estima que el virus dengue provoca 390 millones de infecciones al año, de los cuales 96 millones presentan manifestaciones clínicas. Además se calcula que 3900 millones de personas de 128 países están en riesgo de infectarse por el virus. Reiter P. (2010) afirma en su artículo que el dengue es la segunda causa más frecuente, después de la malaria, de hospitalización en personas infectadas que regresan de zonas donde la enfermedad es endémica (20).

Como indica el trabajo de Santos S. et al (2013) hasta 1979 solamente había 9 países en los que se habían producido epidemias del virus dengue (9). En la actualidad, según la OMS, existen más de 100 países a los que afecta el virus, principalmente pertenecientes a África, América, Asia y Oceanía.

El trabajo realizado por Franco L. et al (2013) indica que la primera epidemia de dengue detectada en Europa se produjo en Grecia en la década de 1920. Este mismo brote afectó a países del mediterráneo como España (5). Tras 80 años sin circulación del virus por el continente, en 2010 se reportaron 2 casos autóctonos en el Sur de Francia tal y como recoge el artículo de La Ruche G. et al (2010) (21). A estos dos casos producidos en 2010 se suman otros 2 producidos en Croacia . Además de los casos autóctonos se produjo un notable aumento del número de casos importados desde el año 2008 (487) hasta el 2010 (1141), según indica Santos S. et al (2013). Este mismo trabajo comenta el brote autóctono de mayor morbilidad que apareció en la Isla de Madeira (Portugal) en el año 2012, en el que se notificaron 2168 casos de infección por el virus dengue (9). Los último datos epidemiológicos del ECDC son de 2014 y en ese año los

países que más casos notificaron fueron Alemania (626), Reino Unido (376) y Francia (212).

En el trabajo de Santos S. *et al* (2013) se recogieron datos del Registro de Altas de los Hospitales Generales del Sistema Nacional de Salud (Conjunto Mínimo Básico de Datos hospitalario, CMBD) y del Centro Nacional de Microbiología (CNM). En su investigación, se recogieron 278 casos de infección por el dengue desde el año 1997-2001, en los cuales se registró un aumento del número de casos observándose un pico en el año 2010, coincidiendo con el incremento de casos en países endémicos de la Región americana y del Pacífico ese mismo año debido al fenómeno meteorológico de “El niño”. Por otro lado se analizaron los datos del CNM, recogidos entre el 2009 y 2011, en los que se registraron 172 casos con diagnóstico de dengue. La estación del año en la que se reportaron más casos fue en verano, periodo en el que se realizan más viajes por vacaciones y en el que el vector presenta su mayor actividad. Las comunidades autónomas en las que se registraron más casos fueron Cataluña, Madrid, País Vasco, Comunidad Valenciana y Galicia (9).

En el año 2014, González R. *et al* (2017), realizaron un estudio de 3 años de duración en el que se describieron los casos detectados en Barcelona. La cifra de casos por infección de dengue total fue de 123, todos importados. Así mismo, se pudo observar un aumento progresivo del número de casos, registrándose 20 casos en 2014, 51 en 2015 y 52 en 2016 (22).

### Virus de la fiebre del Valle del Rift

La fiebre del Valle del Rift es una enfermedad endémica en los países de África Subsahariana, Egipto y Arabia Saudí (11). Sánchez A. *et al*, en su trabajo publicado en 2014, indican que desde 1970 se producen cada vez más epidemias en países del Este y Sur de África. En este mismo trabajo se recoge la gran epidemia de Egipto, en 1977, que causó alrededor de un millón de infecciones provocando más de 600 muertes y graves infecciones en animales.

Durante los años 1997 y 1998 se produjo un brote importante que afectó a Kenia, Somalia y Tanzania. Más tarde, en el año 2000 se notificó la primera epidemia fuera del continente africano en Arabia Saudí y Yemen. Entre los años 2007 y 2009 se notificó la circulación del RVFV en el Océano Índico produciendo infecciones en humanos en Mayotte (Islas Comores) y epidemias en Madagascar (10).

En Europa se han producido escasas infecciones por el RVFV, y los casos reportados han sido importados de zonas endémicas según el ECDC. No obstante, Chevalier V. *et al* (2010) indican en su artículo que, aunque la posibilidad de diseminación del virus en Europa es baja, pueden ocurrir casos en zonas húmedas con elevada concentración de rumiantes (23). Sánchez A. *et al* (2014) advierten que España posee las características idóneas para una posible introducción del virus en el país: la proximidad con África, el comercio y transporte de ganado y la existencia de vectores competentes, además del cambio climático que se está produciendo debido al calentamiento global (10).

### Virus del Zika

Según el último informe de la OMS, el virus del Zika se encuentra en circulación viral en 84 países, la mayoría pertenecientes a América, África y Asia. En el artículo de Petersen L. *et al* (2016) se recoge la primera epidemia importante que hubo del Zika. Fue en el año 2007 en la isla de Yap en el océano Pacífico provocando unas 5000 infecciones. Más tarde se produjo una epidemia de mayor importancia entre los años 2013-2014 en la Polinesia Francesa dejando 32000 personas con sospecha de infección por el ZIKV (24)

Sin duda, la epidemia más conocida es la que se produjo entre los años 2013-2015 en Brasil, tal y como indica Baud D. *et al* (2017), declarándose la situación de emergencia en el país al registrarse un incremento en el número de casos de microcefalia. Durante los años 2015-2016 el virus se expandió por toda América del Sur y el océano Pacífico produciéndose diversos brotes (12).

Musso D. y Gubler D. hablan en su artículo publicado en 2016 de la situación del virus del Zika en el continente europeo. El primer caso registrado en Europa fue en 2013 en un viajero alemán que regresaba de Tailandia. Posteriormente, en el 2014 y 2015 se registraron otros casos de viajeros alemanes que regresaban de la Isla de Borneo y Haití, respectivamente. Otros países europeos donde se han registrado casos de infecciones por el virus del Zika son Francia, Italia, Noruega, Holanda, Dinamarca, Finlandia, Austria, Suiza, Israel, Irlanda, Suecia, Inglaterra, Portugal y España (25).

Entre los años 2013 y 2016, Vázquez A. *et al* realizaron un estudio en España en el que se analizaron muestras de sangre y suero en 28 viajeros que procedían de zonas endémicas, de los cuales se diagnosticó infección por el Zika en 10 personas (26). En la ciudad de Barcelona, González R. *et al* (2017) realizaron un estudio entre los años 2014 y 2016 en el que se observó un aumento importante en los casos de infecciones por el virus Zika. En el año 2014 no se detectó ningún caso, en el año siguiente se detectaron 2 casos y en el año 2016 se registraron 48 casos de Zika. Ninguno de los 50 casos fueron casos autóctonos. La mayoría de los casos provenían de países afectados por el gran brote de Brasil en 2015. Cabe destacar que Cataluña es la comunidad autónoma de España donde más casos de Zika se han producido (22).

### Virus del Chikungunya

El virus del Chikungunya se distribuye por África, India y el Sudeste Asiático según indican Franco L. *et al* en su artículo. Este mismo artículo describe dos epidemias destacables, que son las producidas en la República Democrática del Congo entre los años 1999-2000 y la producida en Indonesia entre el 2000 y 2003. Otro brote importante es el que se produjo en 2007 en Gabón que dejó más de 2000 personas infectadas por el CHIKV (5).

Según la OMS, el año pasado se notificaron a la Oficina Regional de la OMS para las Américas 349.396 sospechas de infección por CHIKV y 146.914

casos confirmados, siendo Brasil el país que más casos sospechosos notificó. En América del Sur existen varios países afectados por el virus debido al gran brote que se produjo en 2015.

Fue en el año 2007 cuando el virus produjo el primer brote en Europa. Se produjo en Italia debido a un viajero que provenía de la India, el brote produjo más de 200 casos, según Franco L. *et al* (2013). Los mismos autores comentan que tres años más tarde, en 2010, otro viajero procedente de la India causó 2 casos en Francia. Desde el año 2016 se han producido diversos casos importados en España, coincidiendo con los brotes de islas occidentales del Océano Índico y de la India (5). Magraner A. *et al* analizaron los resultados de diversos test serológicos y moleculares de pacientes con sospecha de infección por CHIKV en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia) durante el 2014 y 2015. Los resultados obtenidos fueron 12 casos con al menos una prueba positiva de 39 pacientes procedentes de América Central y del Sur (27). En 2017, Martínez O. *et al* (2017) publicaron en su artículo los resultados que obtuvieron de un estudio realizado entre 2014 y 2016 en el Hospital de Cruces (Barakaldo). Se analizaron 58 casos de infecciones por arbovirus producidas en América Central-Caribe, América del Sur y Oceanía, de las cuales el virus del Chikungunya fue el agente etiológico en 15 casos (28).

### Virus de la fiebre amarilla

La OMS indica en su nota descriptiva del 2016 que el virus de la fiebre amarilla está presente en 47 países, pertenecientes a África Subsahariana, América Central y del Sur. Además, se estima que afecta a 200.000 personas al año (90% de África, según Reiter P.) (20) y provoca 30.000 muertes anuales. Franco L. *et al* comentan en su artículo publicado en 2013 que el virus no circula por Asia y Oceanía a pesar de la presencia de vectores competentes. En el mismo artículo se describen los ciclos de transmisión del virus, que pueden ser selváticos (ciclo responsable del mantenimiento del virus en África) o urbanos,

que es el que produce las epidemias y el más frecuente en África Subsahariana (5).

Durante los últimos 10 años se han notificado casos humanos de fiebre amarilla en Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, Paraguay, Perú y Venezuela tal y como ha indicado el ECDC en la evaluación de riesgo de fiebre amarilla en Abril de este año. Según este informe en Brasil se han producido un gran brote en 2017. Desde Enero a Abril se notificaron 1036 posibles casos por infección del virus de la fiebre amarilla, de las cuales 586 se confirmaron. De los 586 casos confirmados, 190 acabaron falleciendo. El riesgo de que el virus se expanda en Europa continua siendo bajo aunque hay que tener en cuenta las posibles introducciones del virus por viajeros que regresen de las zonas afectadas. Por este motivo es fundamental vacunarse antes de viajar a estas zonas.

#### Virus de Crimea-Congo

Según la OMS, la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (FHCC) es endémica en África, los Balcanes, Oriente Medio y Asia siempre y cuando los países se encuentren situados por debajo de los 50° de latitud norte porque es el límite geográfico del vector principal.

En el último informe (2016) del ECDC que recoge datos epidemiológicos sobre la FHCC se indica que la zona de los Balcanes notifica casos principalmente desde Bulgaria, que en 2010 confirmó 6 casos, 4 casos en 2011, 5 en 2012 y 8 en el año 2013. Dentro de la región europea, el país que más casos notifica es Turquía con más de 1000 casos confirmados al año tal y como indica Sierra MJ. et al en su artículo de 2017 (18). Además se han notificado casos de infecciones por el virus de Crimea-Congo en otros países como Albania, Grecia, Kosovo, Serbia, Armenia, Georgia, Ucrania y la Federación de Rusia.

Palomar AM. *et al* (2015) comentan en su artículo el hallazgo del HFCCV en garrapatas de la zona de Cáceres. Además, también se encontró el virus en Marruecos en aves migratorias capaces de llegar a la Península Ibérica (29). En el artículo de Mora-Rillo M. *et al* (2017) se describe el primer caso de infección humana por el HFCCV en nuestro país. Fue un varón de 62 años de edad que se infectó por la picadura de una garrapata en la provincia de Ávila; el paciente infectado falleció a los 9 días de enfermedad por fallo hepático fulminante. El diagnóstico se realizó post-mortem. En el mismo artículo se describe el segundo caso ocurrido, una enfermera que se encargó de los cuidados del caso índice, pero que se pudo tratar a tiempo y no tuvo el mismo desenlace que el caso anterior (30). Sierra MJ. *et al* (2017) recogen en su informe la presencia de garrapatas capaces de transmitir el virus en las comunidades autónomas de Extremadura, Castilla-La Mancha, Castilla y León, y Madrid. Estos autores indican que el riesgo de producirse un brote del virus de Crimea-Congo es bajo, aunque conociendo la distribución del vector transmisor y la alta letalidad (entre el 10% y el 40%) resulta esencial tomar las medidas de control y prevención necesarias para evitar cualquier riesgo (18).

## 4.2. Factores de riesgo

### 4.2.1. Los vectores

Como se comentó en la introducción, los arbovirus son virus transmitidos por artrópodos. Los virus estudiados a lo largo del trabajo se transmiten principalmente por los mosquitos del género *Aedes* y *Culex*, flebotomos del género *Phlebotomus* y garrapatas del género *Hyalomma*.

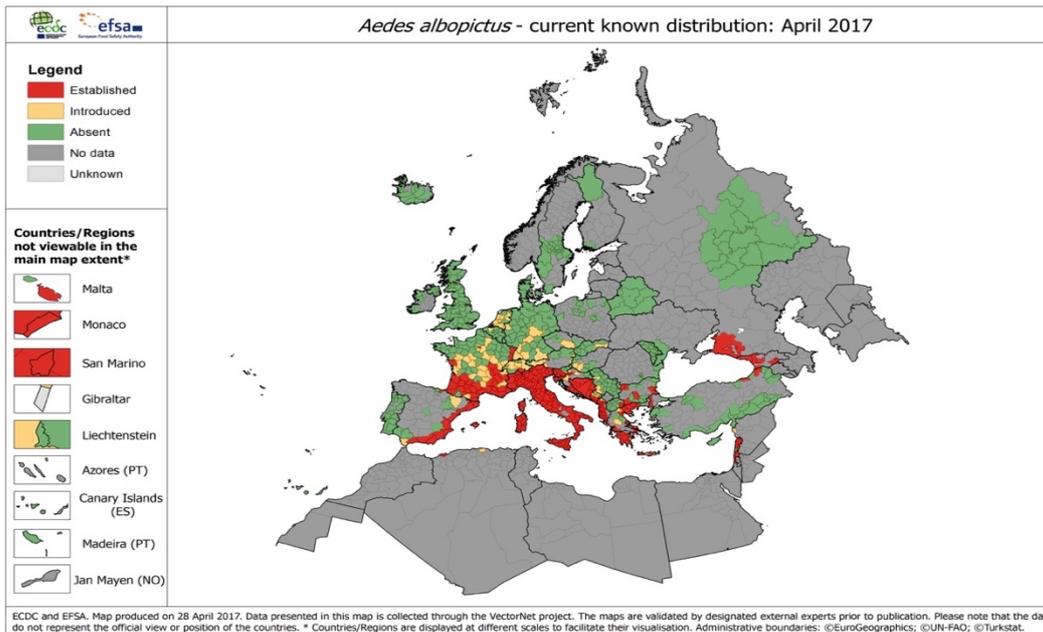
#### Mosquitos del género *Aedes* y *Culex*

Los mosquitos están clasificados en la familia *Culicidae*, orden Diptera. Brustolin M. (2016) describe más de 3500 especie y subespecies distribuidas por todo el mundo, excepto en la Antártida. En el mismo trabajo se describen las

fases de desarrollo del mosquito, siendo éstas las siguientes: huevo, larva, pupa y adulto (31).

El virus dengue, virus de la fiebre del Valle del Rift, el virus del Zika, el virus del Chikungunya y el virus de la fiebre amarilla son transmitidos por mosquitos del género *Aedes*. Según Brustolin M. (2016), actualmente existen cinco especies de mosquitos de este género establecidas en Europa (31) aunque las especies implicadas principalmente en la transmisión de los virus mencionados son *A. albopictus* y *A. aegypti*. En el trabajo de Brustolin M. de 2016 se indica que el éxito de la capacidad invasiva del género *Aedes* está relacionado con la capacidad del mosquito de adaptarse a distintas condiciones medioambientales (31). A pesar de esto, existen unas condiciones ideales para su supervivencia tal y como presenta Santos S. *et al* (2013) en su trabajo. Estas condiciones son ambientes donde la humedad sea del 60-70% y la temperatura alrededor de los 25°C (9).

La primera vez que se identificó a la especie *A. albopictus*, comúnmente conocido como mosquito tigre, en el continente europeo fue en 1979 en Albania. Se piensa que su introducción en Europa se debe al comercio internacional de neumáticos usados con China. Desde entonces, el mosquito ha llegado a 25 países de Europa, entre ellos España (31), donde se encontró por primera vez en San Cugat del Vallés (Cataluña) en el verano de 2004 según el artículo realizado por Aranda C. en el año 2010 (32). El último informe del ECDC (Abril, 2017) muestra la distribución geográfica de *A. albopictus* (Figura 1), principalmente la cuenca mediterránea aunque en países del Este también se encuentra establecido.



**Figura 1.** Distribución geográfica de *A. albopictus* en Europa, Abril 2017. Fuente: ECDC.

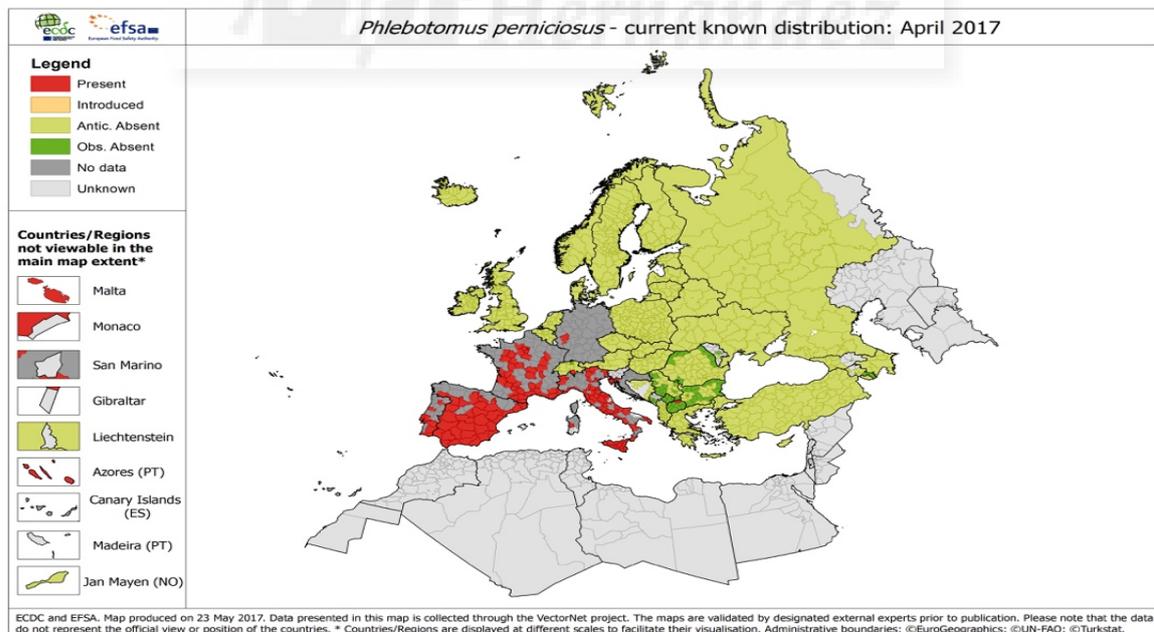
La otra especie, *A. aegypti*, según el artículo de Santos S. *et al* (2013) es una especie originaria de África. Actualmente se distribuye en las zonas tropicales y subtropicales. Los autores comentan en el mismo artículo que esta especie de mosquitos se considera erradicada en gran parte de Europa, incluida España donde la última vez que se detectaron estos mosquitos fue en 1939 en Barcelona. *A. aegypti* se encuentra establecida en la Isla de Madeira desde el año 2012 cuando se produjo un brote de dengue (9).

Los mosquitos del género *Culex* son los principales vectores del virus del Nilo Occidental y del virus de la fiebre del Valle del Rift, junto a los mosquitos del género *Aedes*, como se ha comentado anteriormente en el trabajo. Según los trabajos de Vázquez A. (2010) y Brustolin M. (2016) el vector principal del WNV y RVFV en Europa es *Culex pipiens* por lo que nos centraremos en comentar solamente esta especie (3) (31). *C. pipiens* se distribuye por todo el mundo, y en nuestro país se encuentra en la mayoría de comunidades autónomas, tal y como indican Sánchez A. *et al* (2014) en su artículo (10).

## Flebotomos del género *Phlebotomus*

Sanbonmatsu S. (2005) describe en su artículo las fases de desarrollo de los flebotomos: huevo, larva, pupa y adulto. La temperatura óptima para el desarrollo de estos insectos son de 26 a 30°C. En las regiones templadas con estaciones invernales, se produce en esta época del año la diapausa, es decir, las larvas permanecen en un estado latente hasta que llega la estación cálida. Sin embargo, en las zonas tropicales no existe este periodo ya que la totalidad del año presenta temperaturas cálidas. En el mismo artículo, Sanbonmatsu S. afirma que los flebotomos se encuentran distribuidos por todo el mundo, y que cada región presenta su propia fauna de flebotomos, existiendo de esta manera flebotomos de áreas boscosas, tropicales o de desiertos, entre otras (2).

Las especies *Phlebotomus perniciosus* y *P. perfiliewi* son los principales vectores del virus Toscana según Sanbonmatsu S. (2005) (2). Estas especies están presentes principalmente en los países del mediterráneo, siendo el primero el más abundante y presente en nuestro país, tal y como se puede observar en el último informe de la distribución de ambas especies del ECDC (Figura 2).



**Figura 2.** Distribución geográfica de *P. perniciosus* en Europa, Abril 2017. Fuente: ECDC.

## Garrapatas del género *Hyalomma*

Sierra MJ. *et al* indican en su artículo publicado en 2017 que las garrapatas del género *Hyalomma* (*H. marginatum* principalmente) son los vectores más eficientes en la transmisión de la fiebre de Crimea-Congo, actuando incluso como reservorio del virus (18). Las garrapatas del género *Hyalomma* pueden sobrevivir en climas fríos de hasta  $-7^{\circ}\text{C}$ , donde permanecen inactivas, recuperando su actividad en zonas a partir de  $4-5^{\circ}\text{C}$ . Sin embargo, es la cantidad de vapor de agua en la atmósfera la variable más importante dentro de la supervivencia del insecto, siendo los climas con una humedad baja-moderada los idóneos para el desarrollo de la garrapata (18).

En la actualidad, según los datos del ECDC, *H. marginatum* se encuentra distribuida por el Norte de África, Asia y Europa, afectando mayormente a los países del Este y a los de la cuenca del Mar Mediterráneo

### 4.2.2. Movimientos migratorios, crecimiento de la población mundial y urbanización

Las migraciones de personas son un fenómeno demográfico natural que no dependen de ninguna zona del mundo ni del momento histórico en el que se sitúen; de hecho, las migraciones se han producido en la historia del ser humano desde sus orígenes. En los últimos años se ha incrementado la cifra de migraciones en el planeta, no solo las producidas por la progresiva globalización y la interconexión de los diferentes continentes, si no también debido a otras causas como los conflictos armados, la desigualdad o la pobreza, que empujan a las personas a tener que viajar y empezar una nueva vida en un país extranjero (33). Estos movimientos migratorios, tal y como describe Santos S. *et al* en su artículo de 2013, son la vía de entrada de virus a zonas donde no había riesgo de circulación de los mismos a través de personas infectadas o del propio vector (9).

Según la Organización Internacional de Migraciones (OIM), hay 232 millones de migrantes internacionales y 740 millones de migrantes internos, que se refiere a los movimientos producidos dentro de un mismo país o a desplazamientos de campo a ciudad, lo que llamamos urbanización. Además, Naciones Unidas registró que la población mundial en 1990 era aproximadamente de 5300 millones de personas, mientras que en el año 2015 fue de 7300 millones.

Estos datos evidencian un crecimiento de la población mundial, que según Santos S. *et al* (2013) genera un aumento de las probabilidades de interacción entre el virus y el humano, y por consiguiente mayor probabilidad de transmisión de la enfermedad. En el mismo artículo de Santos S. *et al*, y en relación al crecimiento de la población, los autores indican que se ha producido un aumento progresivo de la urbanización, favoreciendo el establecimiento de vectores en áreas urbanas y periurbanas como por ejemplo, *A. aegypti* que ha hecho de recipientes artificiales, donde se puede acumular agua, el hábitat idóneo para su reproducción. Otros ejemplos de ambientes creados por el hombre y que sirven de hábitat para los vectores, son las zonas residenciales construidas en los perímetros de grandes ciudades donde existen numerosos parques y jardines (9).

#### 4.2.3. Cambios ambientales y climáticos

El cambio climático es un hecho. Naciones Unidas afirma que la temperatura media mundial aumentó 0,85°C entre los años 1880 y 2012. Este calentamiento está provocando el deshielo y por consiguiente el aumento del nivel medio del mar.

Del cambio climático y de cómo afecta a las enfermedades infecciosas trata el artículo de Githeko A. *et al* del año 2000. Estos autores indican que el efecto más importante del calentamiento global se observará en los extremos del intervalo de temperaturas necesarios para la transmisión de los virus. Por un lado, en el intervalo inferior (14-18°C generalmente) se verán repercusiones

significativas y no lineales sobre el periodo de incubación y por tanto en la transmisión de enfermedades; mientras que por el otro lado, en el intervalo superior (35-40°C generalmente) se podría interrumpir la transmisión de la enfermedad. Sin embargo, Githeko A. *et al* afirman que en un entorno donde la temperatura sea 30-32°C se verá aumentada la capacidad del vector debido a la reducción del periodo de incubación, las larvas tardarán menos tiempo en madurar por el calentamiento del agua produciéndose así un aumento del número de crías en el periodo de transmisión. Además, en ambientes cálidos la actividad de los mosquitos hembra es superior al digerir más rápidamente la sangre, por lo que aumenta también la intensidad de la transmisión (33).

Además del incremento de la temperatura, el cambio en el régimen de precipitaciones también tiene efectos sobre la biología de los vectores, tal y como indica Githeko A. *et al* (2000). El aumento de las precipitaciones incrementa la cantidad de criaderos de los vectores, como mosquitos o garrapatas, y la densidad de la vegetación que sirve para que los vectores se posen en ella. En el mismo artículo que el comentado anteriormente, Githeko A. *et al* describen el efecto del calentamiento global en Europa. De esta manera, indican que el incremento de la temperatura en el continente europeo puede provocar que los vectores sobrevivan durante el periodo invernal en países del norte, y en otras zonas puedan transmitirse durante esta época del año. Además, los vectores ampliarían su distribución por todo el continente e incluso especies de los trópicos podrían sobrevivir si fueran introducidas (33).

## **5. CONCLUSIONES**

1. Las arbovirosis representan un problema de salud mundial debido a la amplia distribución de los vectores y, a la morbilidad y mortalidad que pueden producir.
2. Las infecciones por arbovirus resultan difíciles de controlar debido a la presencia de los vectores en el ciclo vital del virus.
3. El virus del Nilo Occidental (WNV) es un arbovirus emergente en la región mediterránea y que, a pesar de que la virulencia de la cepa europea es menor que la de América, es un virus a tener en cuenta debido a la amplia distribución de su vector principal, *Culex pipiens*, en nuestro país.
4. Se han detectado altas tasas de anticuerpos frente al TOSV en regiones de España, lo que demuestra la circulación de este virus en nuestro país. Además, las infecciones producidas por TOSV se han asociado a cuadros meníngeos.
5. El dengue es una de las arbovirosis más extendidas en el mundo. En Europa se ha producido una reemergencia del virus en los últimos años llegando a producirse un brote importante en la Isla de Madeira. En España se han producido casos importados en la costa mediterránea y debido a la presencia del vector competente, *Aedes albopictus*, es importante establecer medidas de prevención frente al virus.
6. Las infecciones provocadas por el virus de la fiebre del Valle del Rift (RVFV) se producen principalmente en África. El riesgo de diseminación en Europa es bajo, aunque pueden ocurrir casos importados. Sin embargo, España es un país que presentan las características idóneas para producirse la introducción del RVFV, por lo que hay que establecer medidas de prevención y control del virus para evitar la circulación del mismo.
7. El virus del Zika está establecido en América, África y Asia. En Europa los casos de infección por el ZIKV han sido todos importados aunque el vector competente se distribuye por toda la región mediterránea del continente europeo pudiendo de esta manera producirse una posible circulación del virus por esta zona.
8. El virus del Chikungunya aunque no es autóctono en Europa, se registró un brote importante en Italia en 2007 a causa de un caso importado. Sabiendo que se ha producido una gran circulación del virus provocando diversos casos y que el vector, *Aedes albopictus*, se distribuye por toda la región del Mar Mediterráneo hay que considerar a las infecciones por el CHIKV como posible futura arbovirosis propia del continente europeo.

9. La fiebre amarilla provoca cerca de 30.000 muertes al año y su virus se distribuye principalmente en África y América del Sur. Se han notificado diversos casos importados en Europa pero el riesgo de introducción del virus sigue siendo bajo ya que su vector principal se considera erradicado en gran parte del continente.
10. La fiebre hemorrágica producida por el virus de Crimea-Congo es la arbovirosis transmitida por garrapatas más extendida del mundo. En España se conoce la presencia del vector, *Hyalomma marginatum*, por gran parte del país. Aunque el riesgo de aparición de casos de FHCC en España se considera bajo, no se puede descartar la aparición de nuevos casos.
11. El cambio climático, la globalización y la urbanización son factores de riesgo importantes en la aparición de arbovirosis. Por consiguiente, es importante controlar a viajeros que regresen de zonas endémicas, tomar medidas de prevención si se viaja a estas zonas, y en zonas urbanas y rurales para impedir el desarrollo de los vectores.
12. Es cierto que el cambio climático puede establecer las condiciones idóneas para el desarrollo de los vectores en zonas donde en la actualidad no están presentes o tienen más dificultada para diseminar el virus. Aún así, resulta complicado predecir los efectos del calentamiento global en el futuro.
13. Se deben establecer programas de vigilancia epidemiológica de las arbovirosis para detectar la posible circulación de los virus descritos en el trabajo. Así mismo, hay que vigilar a los animales susceptibles de ser reservorios de los arbovirus.
14. A nivel poblacional, es importante concienciar a la sociedad para que se tomen medidas de prevención como la utilización de sprays o evitar que se quede agua estancada para minimizar la densidad y dispersión de los vectores.

## **6. BIBLIOGRAFÍA**

1. Sánchez-Seco MP, Navarro JM. Infecciones por el virus de Toscana, el virus del Nilo occidental y otros arbovirus de interés en Europa. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23(9):560-8.
2. Sanbonmatsu S. Infección neurológica por virus Toscana en la provincia de Granada: estudio clínico-epidemiológico. 2005.
3. Vázquez A. Búsqueda de flavivirus en mosquitos de humedales españoles: análisis moleculares del virus West Nile y otros flavivirus. 2010.
4. Gómez C. Implicación de un nuevo flebovirus, virus Granada, en patología humana. Estudio clínico y epidemiológico. 2014.
5. Franco L, Gegúndez MI, Navarro JM, Negredo AI, de Ory F, Sánchez-Seco MO et al. Diagnóstico microbiológico de arbovirosis y robovirosis emergentes. *Procedimientos en Microbiología Clínica*. 2013.
6. Pérez M, Sanbonmatsu S, Jiménez MA. Infección por virus West Nile. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(5):21-26.
7. Palop MP. Implicación del virus Toscana como patógeno humano en procesos “no neurológicos” y detección de posibles reservorios en la provincia de Granada. 2009.
8. Velandia M, Castellanos J. Virus del dengue: estructura y ciclo viral. *Infectio*. 2011;15(1):33-43.
9. Santos S, Amela C, Sierra MJ, Suárez B, Sánchez A, Simón F. Evaluación del riesgo de introducción y circulación del virus de dengue en

- España. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES). 2013.
10. Sánchez A, Sierra MJ, Santos S, Suárez B, Simón F, Amela C. Informe de situación y evaluación del riesgo para España de la fiebre del Valle del Rift. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES). 2014.
  11. López ME. Estudios de inmunidad y eficacia de la vacunación experimental con ADN y MVA recombinantes que expresan antígenos del virus de la fiebre del Valle del Rift. 2014.
  12. Baud D, Gubler D, Schaub B, Lanteri M, Musso D. An update on Zika virus infection. *Lancet*. 2017;390(10107):2099-2109.
  13. Wang A, Thurmond S, Islas L, Hui K, Hai R. Zika virus genome biology and molecular pathogenesis. *Emerging Microbes & Infections*. 2017;6(3).
  14. Cangussu da Silva L, Miranda de Souza A. Zika virus: what do we know about the viral structure, mechanisms of transmission, and neurological outcomes?. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016;49(3):267-273.
  15. Cervantes-Acosta G, Sanjuán-Vergara H. Virus chikungunya: Características virales y evolución genética. *Salud Uninorte*. 2016;32(2):292-301.
  16. Nelly B. Fiebre Amarilla. *CES Med*. 2004;18(1).
  17. Al-Abri S, Al Abaidani I, Fazlalipour M, Mostafavi E, Leblebicioglu H, Pshenichnaya N et al. Current status of Crimean-Congo haemorrhagic fever in the World Health Organization Eastern Mediterranean Region: issues, challenges, and future directions. *Int J Infect Dis*. 2017;58:82-89.

18. Sierra MJ, Suárez B, García San Miguel L, Palmera R, Reques L, Simón F. Informe de situación y evaluación del riesgo de transmisión del virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (FHCC) en España. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES). 2017.
19. Sánchez A, Amela C, Santos S, Suárez B, Simón F, Sierra MJ. Informe de situación y evaluación del riesgo de la fiebre por virus del Nilo Occidental en España. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES). 2013.
20. Reiter P. West Nile virus in Europe: understanding the present to gauge the future. *Euro Surveill.* 2010;15(10).
21. La Ruche G, Souarès Y, Armengaud A, Peloux-Petiot F, Delaunay P, Desprès P et al. First two autochthonous dengue virus infections in metropolitan France, September 2010. *Euro Surveill.* 2010;15(39).
22. González R, Montalvo T, Camprubí E, Fernández L, Millet J, Peracho V et al. Casos confirmados de dengue, chikungunya y zika en Barcelona capital durante el período de 2014 al 2016. *Rev Esp Salud Pública.* 2017;91.
23. Chevalier V, Pépin M, Plée L, Lancelot R. Rift Valley fever – a threat for Europe?. *Euro Surveill.* 2010;15(10).
24. Petersen L, Jamieson D, Powers A, Honein M. Zika Virus. *N Engl.* 2016;374(16).
25. Musso D, Gubler D. Zika Virus. *Clinical Microbiology Reviews.* 2016;29(3).

26. Vázquez A, Sulleiro E, Espasa M, Treviño B, Serre N, Ezpeleta C et al. Virus Zika en España: primeros casos importados en viajeros. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34(1):80.
27. Magraner A, Castaño MJ, Garrido M, Giménez MJ, Gómez MD, Molina JM et al. Diagnóstico de virus Chikungunya (CHIKV) en el área 7 de salud de Valencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34(1):80-81.
28. Martínez O, Iraurgi P, Goikoetxea AJ, Gallego M, Larrea M, Ojinaga MJ et al. Arbovirosis importadas en un área de Bizkaia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35(1):383-384.
29. Palomar AM, Portillo A, García-Alvárez L, Márquez FJ, Santibañez S, Romero L et al. Estudio del virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo en garrapatas de la Península Ibérica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(1):415-416.
30. Mora-Rillo M, Palencia E, Astray J, Negredo A, Sánchez-Seco MP, Bermejo E et al. Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo: primeros casos autóctonos en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35(1):69-70.
31. Brustolin M. Autochthonous and invasive mosquitoes of Catalonia as vectors of zoonotic arboviruses. 2016.
32. Aranda C. Detecció d'arbovirus en vectors a Espanya. 2010.
33. Movimientos migratorios en España y Europa. Comisión Española de Ayuda al Refugiado (CEAR). 2016.
34. Githeko A, Lindsay S, Confalonieri U, Patz J. Climate change and vector-borne diseases: a regional analysis. *Bull World Health Organ*. 2000;78(9):1136-1147.