



Facultad de Veterinaria  
Universidad Zaragoza



# Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Principales zoonosis transmitidas por mosquitos del género *Aedes*.

Main zoonoses transmitted by mosquitoes of the genus *Aedes*.

Autor/es

Javier Palazón Payrós

Director/es

Ruth Rodríguez Pastor

Facultad de Veterinaria

2023-2024

# ÍNDICE

1	RESUMEN Y ABSTRACT .....	2
	ABSTRACT .....	2
2	INTRODUCCIÓN .....	3
2.1	ARBOVIRUS.....	4
2.2	MOSQUITOS DEL GÉNERO <i>AEDES</i> .....	6
2.2.1	CICLO DE VIDA .....	6
2.2.2	CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS Y ESPECIES DE INTERÉS .....	8
3	JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS .....	9
4	METODOLOGÍA.....	10
5	RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	11
5.1	DISTRIBUCIÓN ACTUAL DE <i>AEDES</i> EN ESPAÑA Y EUROPA.....	11
5.2	ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR <i>AEDES</i> DE IMPORTANCIA EN SALUD PÚBLICA	14
5.2.1	DENGUE.....	14
5.2.2	CHIKUNGUNYA .....	17
5.2.3	FIEBRE AMARILLA.....	21
5.3	ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR <i>AEDES</i> DE IMPORTANCIA EN VETERINARIA ....	24
5.3.1	FILARIOISIS .....	24
5.3.2	VIRUS ENCEFALITIS EQUINA VENEZOLANA .....	27
5.4	PREDICCIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE <i>AEDES</i> EN EUROPA.....	29
5.5	MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL .....	31
6	CONCLUSIONES .....	34
	CONCLUSIONS .....	35
7	VALORACIÓN PERSONAL .....	36
8	BIBLIOGRAFÍA .....	37

## 1 RESUMEN Y ABSTRACT

Los mosquitos son responsables de la transmisión de múltiples enfermedades en todo el mundo, actuando como vectores de una gran variedad de patógenos. De entre todas las especies de mosquitos, las del género *Aedes* destacan a nivel de Salud Pública ya que son capaces de transmitir enfermedades como el Dengue, la fiebre amarilla, la fiebre Chikungunya o la filariosis canina. Tradicionalmente, estas enfermedades han sido endémicas de zonas tropicales y subtropicales, ya que se encontraban limitadas por la presencia del vector. Sin embargo, en los últimos años, como consecuencia de factores como el cambio climático o los viajes internacionales, algunas especies de mosquitos como *Aedes aegypti* o *Ae. albopictus* se han establecido en nuevos territorios, habiendo sido detectadas en varios países europeos entre los que se encuentra España. Esto supone un gran reto a nivel global para tratar de frenar tanto la expansión del vector como de las enfermedades asociadas a este. Este trabajo se centra en una revisión del género *Aedes* y las principales enfermedades que pueden transmitir tanto a nivel de sanidad humana como veterinaria.

**Palabras clave:** *Aedes*, arbovirus, cambio climático, Chikungunya, Dengue, especies invasoras, virus de la fiebre amarilla.

### ABSTRACT

Mosquitoes are responsible for the transmission of multiple diseases throughout the world, acting as vectors for many pathogens. Of all the mosquito species, those of the *Aedes* genus stand out at the Public Health level since they are capable of transmitting diseases such as Dengue, yellow fever, Chikungunya fever or canine filariasis. Traditionally, these diseases have been endemic to tropical and subtropical areas, since they were limited by the presence of the vector. However, in recent years, as a consequence of factors such as climate change or international travel, some species of mosquitoes such as *Aedes aegypti* or *Ae. albopictus* have established themselves in new territories, having been detected in several European countries, including Spain. This represents a great challenge at a global level to try to stop both the expansion of the vector and the diseases associated with it. This work focuses on a review of the *Aedes* genus and the main diseases that they can transmit both at the human and veterinary health level.

**Keywords:** *Aedes*, arbovirus, climatic change, Chikungunya, Dengue, invasive species, Yellow Fever Virus.

## 2 INTRODUCCIÓN

Las enfermedades transmitidas por vectores han sufrido un aumento a nivel global en las últimas décadas, representando más del 17% de todas las enfermedades infecciosas, y causando más de 700.000 muertes al año (OMS, 2020). Independientemente de su agente etiológico (bacterias, virus o parásitos), estas enfermedades necesitan de un vector para ser transmitidas e infectar a un nuevo hospedador. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2019), un vector es aquel organismo vivo que puede transmitir patógenos infecciosos entre las personas, o desde los animales a las personas. De forma general, los vectores hematófagos ingieren microorganismos causantes de enfermedades cuando se están alimentando de la sangre de un hospedador infectado (persona o animal), transmitiendo el microorganismo a un nuevo hospedador, después de que este se haya replicado en él. Normalmente, no todos los vectores están infectados, y sólo aquellos que lo están, serán los que transmitirán el patógeno, generalmente de por vida, a un nuevo hospedador.

Existe una gran variedad de vectores implicados en la transmisión de enfermedades infecciosas (ver tabla 1), y es bien sabido que no todos tienen la misma importancia con respecto a la transmisión de enfermedades. Dentro del orden Diptera, la familia Culicidae (mosquitos) tiene un gran impacto a la hora de transmitir enfermedades, principalmente debido a que los mosquitos tienen una amplia distribución, tienen un amplio rango de hospedadores y son capaces de vehiculizar una gran variedad de patógenos. Algunos ejemplos de enfermedades nuevas y antiguas transmitidas por mosquitos son el paludismo, la fiebre por el virus del Zika, el Dengue, la fiebre del Nilo Occidental, la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, la enfermedad vírica Chikungunya, la fiebre amarilla, la encefalitis japonesa y la fiebre del Valle del Rift. Todas estas enfermedades infecciosas han planteado importantes problemas de salud en todo el mundo a lo largo de los años (OMS, 2020).

La distribución de las enfermedades de transmisión vectorial está determinada por un complejo conjunto de factores demográficos, medioambientales y/o económicos. Lamentablemente, la mayor carga de estas enfermedades corresponde a las zonas tropicales y subtropicales, afectando de forma desproporcionada a las poblaciones más pobres. Por ejemplo, la malaria y el dengue suponen una carga tremenda, causando unas 620.000 y 40.500 muertes en 2017, la mayoría en África y Asia, respectivamente (GBD, 2017). Por ello, es necesario estudiar el papel de los vectores en la transmisión de estas enfermedades.

**Tabla 1.** Principales enfermedades transmitidas por vectores según la OMS (2020).

<u>Vector</u>	<u>Enfermedad que causa</u>	<u>Tipo de patógeno</u>
Mosquitos <i>Aedes</i>	Fiebre Chikungunya	Virus
	Dengue	Virus
	Filariasis linfática	Parásito
	Fiebre del Valle del Rift	Virus
	Fiebre amarilla	Virus
	Zika	Virus
Mosquitos <i>Anopheles</i>	Filariasis Linfática	Parásito
	Paludismo	Parásito
Mosquitos <i>Culex</i>	Encefalitis japonesa	Virus
	Filariasis Linfática	Parásito
	Fiebre del Nilo Occidental	Virus
Moluscos Acuáticos	Esquistosomatosis	Parásito
Simúlidos	Oncocercosis	Parásito
Pulgas	Peste	Bacteria
	Tungiasis	Ectoparásito
Piojos	Tifus	Bacteria
	Fiebre transmitida por piojos	Bacteria
Flebótomos	Leishmaniasis	Parásito
	Fiebre transmitida por flebótomos	Bacteria
Garrapatas	Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo	Virus
	Enfermedad Lyme	Bacteria
	Borreliosis	Bacteria
	Rickettsiosis (fiebre Q)	Bacteria
	Encefalitis por garrapatas	Virus
Triatominos	Enfermedad de Chagas	Parásito
Mosca tsetsé	Enfermedad del sueño	Parásito

## 2.1 ARBOVIRUS

Los arbovirus (del inglés, arthropod-borne-virus) son virus capaces de causar una gran variedad de enfermedades emergentes. El término incluye virus de distintas familias y géneros cuyo punto en común es que utilizan a los artrópodos para replicarse y transmitirse, a través de su picadura, a los vertebrados, incluyendo a los humanos. El ciclo biológico de los arbovirus es muy similar para todos y requiere de reservorios que pueden ser aves, roedores e incluso, los propios seres humanos. De forma general, el vector (artrópodos hematófagos) se infecta del virus al ingerir sangre de un hospedador (humano y/o animal) cuando estos se encuentran en periodo de viremia. Una vez en el vector, el virus se replica y se dirige a las glándulas salivares a la espera de que este se alimente y así transmitirse a un nuevo hospedador (transmisión horizontal). Además, algunos de ellos pueden pasar directamente a la descendencia (transmisión vertical o transovárica), de maneras que las larvas nacerán ya infectadas (Franz et al., 2015).

De los más de 250 arbovirus conocidos, se estima que menos de 80 causan enfermedad de distinta gravedad en el ser humano. La mayoría de los arbovirus cursan con cuadros agudos de fiebres hemorrágicas que remiten a la semana. Algunos ejemplos son el virus del dengue, de la fiebre Chikungunya y de la fiebre amarilla (Abdiel et al., 2022).

Los ciclos biológicos de la mayoría de los arbovirus se clasifican en dos tipos:

- Ciclo selvático: es el que se da principalmente entre mosquitos y primates no humanos, aunque también pueden participar en él reservorios como los roedores. El salto a la especie humana se da de manera accidental en ambientes rurales cercanos a bosques o selvas. Suelen generar brotes breves y esporádicos ya que el virus no se encuentra adaptado a la especie humana (French & Holmes, 2020).
- Ciclo urbano: es el que se da entre mosquitos y humanos, y el verdaderamente importante a nivel de salud global. Los vectores se encuentran adaptados a ambientes urbanos como ciudades y tienen una alta capacidad de transmitir el virus, pudiendo llegar a causar importantes epidemias si no se controlan. El cuadro clínico es mucho más grave que en el caso anterior y puede llegar a causar la muerte de la persona (French & Holmes, 2020).

Muchos arbovirus son endémicos y están asociados a áreas tropicales y subtropicales, lugares que por sus condiciones climáticas son idóneos para que el vector pueda completar su ciclo de vida. Sin embargo, esto está cambiando en los últimos años debido a causas demográficas, como el aumento de la población humana y la globalización; a la degradación ambiental y de la vida silvestre (comercio y tráfico de especies exóticas), a la adaptación y resistencia de los microorganismos, al desarrollo agrícola y al aumento de animales productores de alimentos, al cambio climático, a la reducción o mala gestión estatal de inversión en sanidad pública y planes de vigilancia. Estas causas en su conjunto están haciendo que los vectores y los virus cambien su área de distribución original, apareciendo en lugares en los que antes no estaban presentes. En consecuencia, estos cambios en la distribución hacen que nuevos hospedadores se expongan a nuevos patógenos, sean más susceptibles a ellos aumentando el riesgo de infección y, por tanto, derivar en un problema para la Salud Pública y Animal en estas nuevas zonas (Sánchez, 2017).

En el caso de los vectores, los mosquitos de los géneros *Aedes*, *Anopheles*, *Culex*, *Haemagogus* y *Psorophora* están considerados como los principales transmisores de arbovirus. Las principales razones de esto son la expansión de los mosquitos a nivel mundial, la alimentación hematófaga de las hembras, la presencia de algunas especies con preferencia para picar a las personas y a la capacidad de amplificación del virus que poseen ciertos géneros y especie. Es interesante

destacar que, a pesar del papel que tiene los mosquitos en la transmisión de los arbovirus, rara vez causan patología en ellos (Franz et al., 2015).

## 2.2 MOSQUITOS DEL GÉNERO AEDES

### 2.2.1 CICLO DE VIDA

A pesar de las distintas especies de *Aedes* que existen y las diferencias en cuanto a hábitos y distribución, todas tienen un ciclo de vida más o menos semejante que puede durar desde veinte días, si las condiciones son óptimas, hasta casi un año (Carvalho & Moreira, 2017). Su ciclo de vida consta de 4 etapas: huevo, larva, pupa y adulto; siendo las tres primeras de vida acuática y solo la última de vida terrestre (Imagen 1).

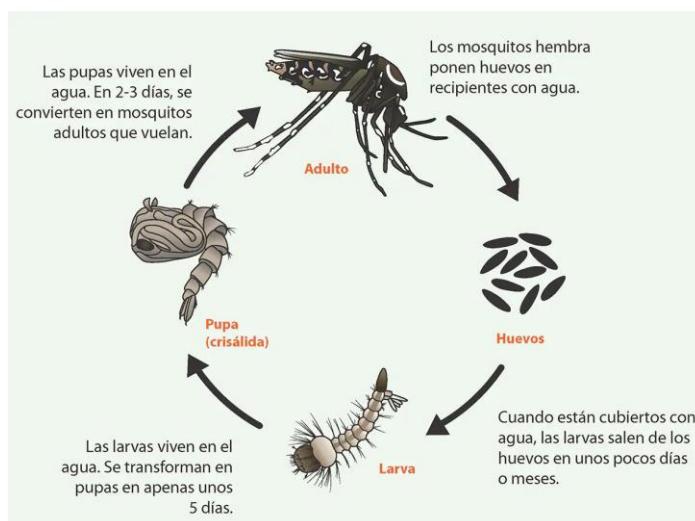


Imagen 1. Ciclo de vida y duración en condiciones óptimas de la especie *Aedes aegypti* (CDC, 2024).

Las hembras adultas depositan sus huevos en zonas con agua estancada, aunque cada especie, tiene sus preferencias a la hora de elegir dónde depositarlos. Estos pueden encontrarse en las orillas de los lagos, hojas de plantas acuáticas, charcos, neumáticos, corteza de los árboles y en general cualquier grieta o recoveco con agua en alguna superficie. La especie *Aedes aegypti* tiene preferencia por ambientes urbanos depositando los huevos en grietas de paredes, botellas de agua, macetas, bebederos de animales, neumáticos, ... Además, evita el contacto directo con el agua, depositándolos justo por encima de la línea de contacto entre el agua y la pared del objeto que la contiene. La puesta suele tener lugar durante la noche, el número de huevos varía entre 150 y 400 por puesta y a diferencia de otros géneros no se hace toda de golpe, sino que se van depositando los huevos en grupos y en distintos lugares (Carvalho & Moreira, 2017).

Los huevos no eclosionan hasta que se inundan completamente. Además, tienen una elevada resistencia a la desecación que les permite entrar en diapausa si las condiciones ambientales no

son las más idóneas. Se entiende como diapausa al estado fisiológico de inactividad que sufren algunas especies cuando las condiciones externas no son las adecuadas. Normalmente, todos los huevos tienden a eclosionar a la vez, menos en el caso del género *Aedes*, que eclosionan de manera intermitente. Esto hace que sean mucho más difíciles de controlar, ya que no va a ser posible erradicar todas las larvas a la vez. La temperatura es otro factor importante para la eclosión de los huevos. A temperaturas cálidas la eclosión se produce a los 2-3 días, mientras que el frío provoca que los huevos entren en diapausa (Carvalho & Moreira, 2017).

La segunda etapa es la de larva la cual se subdivide a su vez en cuatro estadios. Es una fase de vida acuática en la que los mosquitos son muy sensibles a la luz (fototropismo negativo), por lo que suelen esconderse en zonas oscuras evitando así la exposición directa a los rayos del sol. Son organismos filtradores, por lo que se alimentan de la materia orgánica que previamente han degradado las bacterias presentes en el agua. Los hábitos de alimentación no son selectivos, por lo que pueden llegar a ingerir insecticidas y demás residuos químicos disueltos en el agua. (Lourenço de Oliveira, 2015). Las larvas no son capaces de sobrevivir en agua salada, aguas en movimiento (ríos), ni en grandes volúmenes de agua como lagos o piscinas (Ministerio de Sanidad, 2023).

Las larvas respiran el oxígeno presente en la atmósfera a través de las aberturas del espiráculo del sifón, lo que les obliga a subir constantemente a la superficie para respirar. Esto es un aspecto positivo desde el punto de vista epidemiológico ya que en la superficie son más visibles, lo que permite llevar un control de donde hay larvas y donde no. La duración de la fase larvaria va a depender de diversos factores como la temperatura, la densidad de larvas o la disponibilidad de alimento, pero en condiciones óptimas dura alrededor de 4 días (Badii et al., 2017).

Las larvas van mudando y creciendo en tamaño hasta llegar a la fase de pupa. Esta es una etapa corta que no dura más de 2 o 3 días en la que las pupas no se alimentan y permanecen inmóviles en la superficie del agua (solo se sumergen si detectan una amenaza). Se encuentran divididas en dos partes: cefalotórax y abdomen. La tasa de mortalidad en pupas es extremadamente baja, lo que permite hacer una estimación temprana de cuantos individuos llegarán a la fase adulta (Badii et al., 2006).

La fase adulta es la última y es la única en la que los mosquitos son de vida terrestres. Su esperanza de vida tiene una media de 4 semanas, pueden vivir prácticamente en cualquier hábitat y su fase de mayor actividad es al amanecer y al atardecer. La alimentación de los mosquitos adultos se basa en néctar, jugos vegetales y materia en descomposición. Exclusivamente las hembras van a ingerir sangre humana o de otras especies, con el fin de

proporcionar hierro a las futuras larvas y fomentar la maduración ovárica; no para alimentarse, como popularmente se piensa. La hembra suele picar una vez por puesta, salvo que sea interrumpida en el momento y la sangre ingerida no haya sido suficiente. Se trata de un género multivoltino en el que se llegan a dar entre 5 y 17 generaciones por año. El vuelo autónomo de los mosquitos adultos es muy limitado, rondando los cientos de metros (Carvalho & Moreira, 2017).

## 2.2.2 CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS Y ESPECIES DE INTERÉS

A continuación, se describen las características de las principales especies de mosquitos del género *Aedes* con importancia a nivel de salud humana y animal.

- *Aedes albopictus*, conocido popularmente como “mosquito tigre”: recibe su nombre por las características rayas blancas que recubren todo su cuerpo, desde la cabeza a las patas (Imagen 2). Son de tamaño mediano (2-10 mm) y su esperanza de vida ronda los 40 días (Ministerio de Sanidad, 2023). Es originario de Asia, pero actualmente ya se ha extendido al resto de continentes, menos la Antártida, debido principalmente al comercio. Los huevos se quedan adheridos a distintas mercancías y son capaces de aguantar largos períodos de tiempo sin agua. Esta especie es una de las más importantes a nivel de salud pública ya que es la principal transmisora de enfermedades como la fiebre de Chikunguña, el Dengue, el virus del Nilo Occidental y la fiebre amarilla. Tiene hábitos diurnos, se alimenta de mamíferos y aves, con una clara preferencia por la sangre humana; y es más común encontrarlo al aire libre, aunque puede entrar en las viviendas. Su picadura es bastante molesta, pudiendo producir una reacción alérgica a nivel local (Diario Veterinario, 2014).
- *Aedes aegypti* o mosquito del Dengue: se encuentra principalmente en zonas tropicales o subtropicales y es transmisor de enfermedades mortales como el Dengue, la fiebre amarilla, el virus del Zika, la Chikunguña o el virus Mayo. Al igual que el resto de mosquitos pertenecientes al género *Aedes*, tiene los palpos mucho más cortos que la probóscide. Posee marcas blancas similares a las del mosquito tigre, pero se diferencia por la presencia de dos líneas por una línea curva a cada lado en el dorso (Imagen 2). Miden entre 5 y 10 mm. Suelen picar al atardecer o al amanecer, coincidiendo con su momento de mayor actividad y pica exclusivamente a humanos. A diferencia de otras especies, se han habituado a los ecosistemas urbanos, depositando sus huevos en

cualquier recipiente o grieta que pueda contener agua dentro de una casa, como jarrones, macetas, bebederos de mascotas... (Ministerio de Sanidad, 2023).

- *Aedes japonicus*, mosquito que fue descrito por primera vez en Japón y que se ha observado también en varios países de Asia y Europa. Se prevé que en los próximos años siga expandiéndose por el resto de continentes a medida que avance el cambio climático. De color marrón, con rayas doradas en el tórax y algo más grande que el resto de especies del género *Aedes* (Imagen 2). Presenta cierta resistencia a los climas fríos y suele encontrarse en áreas rurales con presencia de ganado. Tiende a picar al amanecer y al atardecer, coincidiendo con su momento de mayor actividad. Es transmisor del virus del Nilo occidental y del virus de la encefalitis japonesa (Ministerio de Sanidad, 2023).



*Aedes albopictus*



*Aedes aegypti*



*Aedes japonicus*

**Imagen 2.** Diferencias morfológicas y patrones de las principales especies de *Aedes*: *Ae. albopictus*, *Ae. aegypti* y *Ae. japonicus* (Ministerio de Sanidad, 2023).

### 3 JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Las enfermedades transmitidas por vectores, más concretamente las enfermedades transmitidas por mosquitos del género *Aedes*, han sufrido un alarmante aumento de casos en humanos en los últimos años a nivel mundial. Algunos ejemplos son el Dengue o la fiebre amarilla, enfermedades erradicadas en España a principios del siglo XX; o la enfermedad del virus de Chikungunya y del Zika, enfermedades que nunca han estado presentes a nivel nacional. La OMS, lleva años haciendo un llamamiento a nivel global para frenar la expansión de estas enfermedades basándose en el principio de “One Health” o “Una sola Salud”, el cual engloba la salud humana, la salud animal y la salud medioambiental.

Algunas especies de mosquitos tales como *Ae. albopictus* o *Ae. aegypti*, originarios de Asia y América respectivamente, están sufriendo una expansión a nivel mundial estableciéndose en países en los que nunca había sido posible encontrarlas, como es el caso de España. Todo esto,

supone un gran reto económico y sanitario a nivel global con el fin de evitar futuras epidemias de enfermedades transmitidas por *Aedes*. A pesar de la gran cantidad de arbovirus que los mosquitos del género *Aedes* pueden transmitir con su picadura, esta revisión bibliográfica se centra en aquellos virus emergentes y reemergentes con mayor relevancia en la actualidad dentro del territorio español, en concreto, Dengue, Chikungunya y fiebre amarilla (a nivel de salud humana), y filariosis y virus de la encefalitis equina venezolana (a nivel de salud veterinaria).

De esta manera los objetivos de este trabajo son los siguientes:

- Describir las especies de *Aedes* presentes en España y en Europa, así como su introducción y diseminación.
- Explicar las principales enfermedades transmitidas por los mosquitos del género *Aedes* que tienen importancia en Salud Pública (Dengue, Chikungunya y fiebre amarilla) y en veterinaria (filariosis y encefalitis equina venezolana).
- Describir las predicciones futuras de la distribución y expansión de las especies de *Aedes* en los próximos años en España y en Europa.
- Proponer medidas de actuación para la prevención y el control de mosquitos.

## 4 METODOLOGÍA

La metodología empleada para la realización de este trabajo ha consistido en una revisión bibliográfica sobre las principales especies del género *Aedes*, las principales enfermedades que transmiten, y su distribución actual tanto en España como en Europa. Para ello, se han consultado artículos de revistas científicas, tanto en español como en inglés, accediendo a ellos mediante motores de búsqueda como PubMed, Scopus, Web of Science, Alcorze y Google Académico. También se han consultado libros especializados en zoonosis y parasitología veterinaria, y páginas web de instituciones y organizaciones como, por ejemplo, la Organización Mundial de la Salud (OMS), Centre for Disease Prevention And Control (CDC), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Por último, se ha consultado el Plan Nacional de Prevención, Vigilancia y Control de Enfermedades Transmitidas por Vectores, publicado por el Ministerio de Sanidad del Gobierno de España en 2023.

La estrategia de búsqueda ha consistido en la utilización de palabras clave como: “*Aedes*”, “arboviruses”, “Spain” y “Europe”, así como el nombre de cada una de las enfermedades tratadas a lo largo del trabajo: “Dengue”, “Chikungunya virus”, “yellow fever”, “filariasis” y “Venezuelan

equine encephalitis". Esta búsqueda se restringió a los artículos publicados desde el año 2000 hasta la actualidad, para así conocer los artículos más actuales sobre el tema tratado.

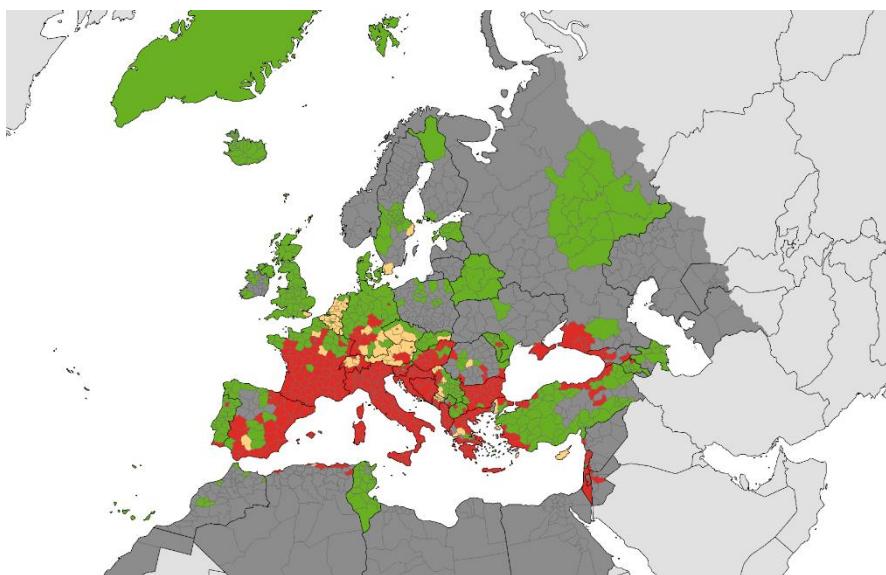
## 5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1 DISTRIBUCIÓN ACTUAL DE AEDES EN ESPAÑA Y EUROPA

Los mosquitos del género *Aedes* han estado limitados históricamente a regiones tropicales y subtropicales, generalmente localizadas en América, África y Asia. Sin embargo, desde hace ya unos años, debido a diferentes factores como el cambio climático, el comercio cada vez más globalizado o los viajes internacionales se ha producido una expansión de las poblaciones de mosquitos alrededor de todo el mundo (Sánchez, 2017). Esto tiene un gran impacto sobre la salud global, no solo por el hecho del malestar que pueden provocar sus picaduras, sino por el potencial epidémico que tienen, ya que los mosquitos son transmisores de un gran número de arbovirus. Algunos ejemplos de ello son el Dengue, el Zika, la fiebre amarilla o la filariasis.

Para que los mosquitos del género *Aedes* se establezcan en nuevas zonas es necesario que se den ciertas condiciones climáticas, como precipitaciones abundantes, altas temperaturas y suficientes horas de luz. El factor que más influye es la temperatura, siendo la óptima entre 26 °C y 28 °C. A temperaturas superiores a 31 °C se acelera el metabolismo de los mosquitos y el tiempo de supervivencia es menor. A temperaturas inferiores a 10 °C no se produce la ovoposición y por tanto no se continúa el ciclo (Bueno et al., 2012).

Hasta 1967 solo era posible encontrar a *Ae. albopictus* en Asia, India y algunas islas del Pacífico. En la actualidad, se encuentra en todos los continentes a excepción de la Antártida. En 1970 se confirmó la presencia del vector en Europa y en 1990 llegó a Italia como consecuencia del comercio de neumáticos. En 2005 fue el causante de un brote de Chikungunya en la isla francesa de la Reunión, al igual que del brote de la misma enfermedad que se produjo en 2007 en la provincia de Rávena (Italia). El último brote de Chikungunya en Europa se dio en 2017, también en Italia. Actualmente, esta especie de mosquito, se encuentra establecida en todos los países en torno al mar Mediterráneo (España, Italia, Francia, Grecia, Turquía, Albania, Croacia, ...). Además, ha empezado su expansión por el resto de Europa, habiendo sido localizado en países como Alemania, Reino Unido, Suiza, Suecia o la República Checa (Imagen 3).



**Imagen 3.** Distribución actual de *Ae. albopictus* en Europa. El color rojo corresponde a zonas donde la especie se ha establecido, el amarillo a zonas donde se ha detectado su presencia, el verde a zonas donde está ausente y el gris a zonas donde no se tiene la suficiente información (Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades, 2023).

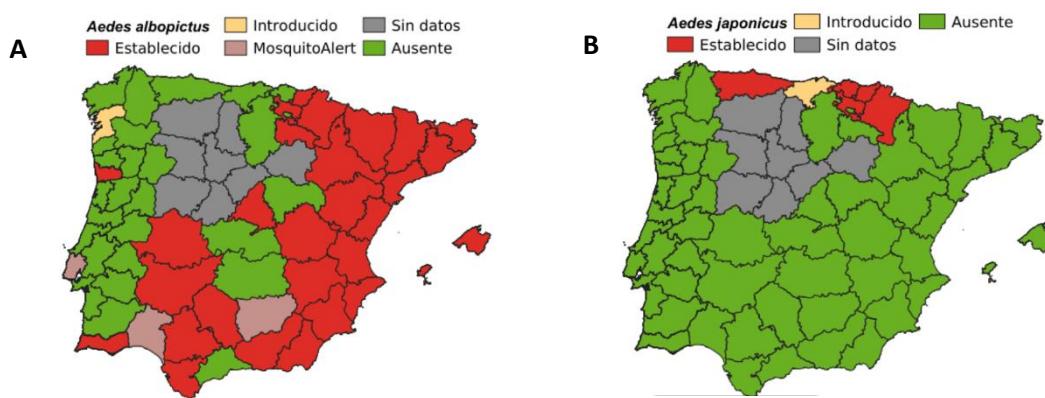
A diferencia de la especie anterior, *Ae. aegypti* no se encuentra ampliamente distribuido por el continente europeo. Solo es posible encontrarlo en las costas de Georgia, en el sureste de Rusia y en Madeira, isla portuguesa situada en el océano atlántico, donde se produjo el último brote de Dengue registrado en Europa. Este se inició en octubre de 2012 y se prolongó hasta marzo del año siguiente (Fundación IO, 2012). A pesar de que su distribución actual en Europa se encuentre limitada a unas zonas muy concretas, en el pasado se han dado invasiones masivas de este vector produciendo grandes brotes de fiebre amarilla o de Dengue, como el de Atenas en 1927-1928 (Liu-Helmerson et al., 2019). El hecho de que el vector ya haya estado históricamente presente en Europa unido a la previsión de que las temperaturas aumenten en los próximos años son dos factores que posibilitan una nueva invasión de *Ae. aegypti* en las próximas décadas.

En la década comprendida entre 2005-2014 el crecimiento de poblaciones de esta especie fue negativo en la práctica totalidad del continente. Solo se observó un ligero crecimiento poblacional en zonas muy concretas del sur de España e Italia, Portugal, Grecia y Turquía. Sin embargo, las predicciones futuras no son tan positivas (Liu-Helmerson et al., 2019).

Históricamente la especie *Ae. aegypti* ha estado presente en España, pero fue erradicada en siglo XX al igual que las enfermedades que transmitía, siendo la más importante el Dengue. Sin embargo, en los últimos años se ha producido un reporte de casos de Dengue a nivel nacional, la mayoría en personas que habían viajado recientemente a países donde la enfermedad es endémica (Herrero-Martínez et al., 2023). En 2017 se notificó la presencia de *Ae. aegypti* en la

isla de Fuerteventura (Islas Canarias), pero debido al clima especialmente seco y a las medidas de control tomadas por el Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES) se estima que el riesgo de establecimiento del mosquito en la isla es bajo (Ruiz, 2020).

*Ae. albopictus* fue detectado por primera vez en 2004 en Sant Cugat de Vallès (Barcelona). Se piensa que pudo entrar desde Francia, país en el que se había detectado unos años antes en un almacén de neumáticos usados (Ruiz, 2020). Actualmente, se encuentra establecido en la mayoría de la península ibérica y ha sido detectado en todo el litoral mediterráneo, las islas Baleares y zonas delimitadas de algunas Comunidades Autónomas como País Vasco, Aragón, Andalucía, Extremadura y Castilla la Mancha (Imagen 4).



**Imagen 4. A)** Distribución de *Ae. albopictus* en España. El color rojo corresponde a zonas donde la especie se ha establecido, el rojo claro a zonas donde se ha detectado su presencia, el verde a zonas donde está ausente y el gris a zonas donde no se tiene la suficiente información. **B)** Distribución de *Ae. japonicus* en España. Misma leyenda que en la imagen A (European Centre for Disease Prevention and Control [ECDE], 2023).

Otras especies de *Aedes* presentes en España, pero de menor importancia a nivel sanitario son *Ae. japonicus* y *Ae. vittatus*. El primero fue detectado en julio de 2018 en Asturias, encontrándose por primera vez tanto en España como en el sur de Europa (Imagen 4). Aún es necesario seguir estudiando su distribución en otras zonas de la península y las implicaciones que puede tener en otros campos la presencia del vector. El segundo, es una especie nativa de España que se encuentra ampliamente distribuida. A pesar de confirmarse su capacidad para transmitir arbovirus, el peligro que supone es bajo ya que se localiza en zonas rurales y los reservorios son escasos (Ruiz, 2020).

## 5.2 ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR AEDES DE IMPORTANCIA EN SALUD PÚBLICA

### 5.2.1 DENGUE

El Dengue es una enfermedad vírica transmitida por mosquitos del género *Aedes*, cuyas manifestaciones clínicas pueden ir desde una infección asintomática a graves cuadros febriles con fallo multiorgánico. Se trata de una enfermedad hiperendémica de climas tropicales y subtropicales, que se da principalmente en zonas urbanas y suburbanas. Actualmente, es una de las enfermedades que mayor impacto causa a nivel global, produciendo cada año entre 100 y 400 millones de nuevas infecciones, aunque se cree que estas cifras podrían ser mayores, ya que no se notifican todos los casos en la mayoría de países en vías de desarrollo (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2019).

Los primeros brotes de Dengue datan de principios del siglo XIX en varias islas del mar Caribe. Posteriormente, se expandió a todo el continente americano y se cree que llegó a África por medio del comercio de esclavos. En la actualidad, es una de las enfermedades que más se ha extendido en los últimos años, encontrándose en Asia, América, África y regiones del sur de Europa (López-Peña, 2023). Es considerada según la OMS como la enfermedad vírica transmitida por mosquitos con más impacto a nivel mundial, infectando cada año a más de 3900 millones de personas. Prueba de ello es el actual brote que está ocurriendo en Argentina, con más de 250.000 casos notificados en el primer trimestre de 2024 (Caballero, 2024).

El virus del Dengue (DENV), se trata de un virus de ARN monocatenario, pequeño de apenas 10.700 pares de bases. Pertenece al género *Flavivirus* de la familia *Flaviviridae*, la cual comparte con otras importantes enfermedades transmitidas por parásitos como el virus del Zika, el virus del Nilo Occidental y el virus de las encefalitis transmitidas por garrapatas. El virus consta de tres proteínas estructurales y de siete no estructurales, de manera que, en función de la ausencia o presencia de estas, se han descrito 4 serotipos diferentes: DEN1, DEN2, DEN3 Y DEN4. A su vez, debido a mutaciones se han descrito distintos genotipos dentro de un mismo serotipo, diferenciándose principalmente en su virulencia y gravedad de los síntomas (Kularatne & Dalugama, 2022).

El vector principal de esta enfermedad es el mosquito *Ae. aegypti*, siendo el responsable de la mayoría de epidemias de importancia mundial. El mosquito *Ae. albopictus*, actúa como vector secundario, ya que es menos eficiente en la transmisión de la enfermedad y se encuentra menos distribuido a nivel mundial. Los mosquitos se infectan al ingerir sangre de mamíferos portadores de DENV (López-Peña, 2023).

Una vez el mosquito infectado pica a un humano, el virus se dirige a las células de Langerhans de la piel, donde tiene lugar una primera fase de replicación. De ahí migra a los ganglios linfáticos regionales y luego tras una corta fase de viremia llega a la médula ósea y al resto de órganos. Normalmente, la infección por dengue es autolimitante y la persona se recupera a los días sin ninguna complicación, pero puede llegar a afectar a la permeabilidad vascular, como consecuencia de una respuesta inmune anormal, produciendo un cuadro de mayor gravedad. A este último, se le conoce como Dengue hemorrágico (Kularatne & Dalugama, 2022).

El cuadro clínico típico del Dengue consta de tres fases: febril, crítica y de recuperación:

- La fase febril, dura entre 3 y 7 días y va acompañada de los síntomas clínicos característicos de una infección por Dengue: fiebre, cefalea intensa, dolor articular y muscular, dolor de cabeza retroorbitario, adenopatías y erupción cutánea. No obstante, hay personas que solo tienen una ligera fiebre o incluso son asintomáticos. En una analítica sanguínea se observarán las enzimas hepáticas elevadas (ALT Y AST) y el hemograma típico en infecciones virales: leucopenia, trombocitopenia y hematocrito elevado (Kularatne & Dalugama, 2022).
- La fase crítica solo se da en pacientes que desarrollan el denominado Dengue hemorrágico. Se produce una extravasación del plasma a los espacios peritoneales lo que va a cursar con dolor abdominal, diarreas, vómitos, fiebre elevada y dificultad para respirar. Además, el signo más característico es la presencia de hemorragias por todo el cuerpo. Como consecuencia de la salida del plasma, el hematocrito va a aumentar rápidamente y se va a producir una hipoalbuminemia (la albúmina se extravasa como consecuencia del aumento de permeabilidad vascular, pero los eritrocitos al ser de mayor tamaño permanecen en los vasos), lo que puede conducir a un shock hipovolémico y fallo multiorgánico (Kularatne & Dalugama, 2022).
- Por último, en la fase de recuperación, se detiene la fuga vascular sistémica y el líquido extravasado va siendo reabsorbido poco a poco. Los síntomas clínicos más graves remiten, y se caracteriza por la aparición de bradicardia, conocida como bradicardia de recuperación. Los síntomas cutáneos son los últimos en desaparecer.

Existen otras presentaciones atípicas conocidas como Dengue inusual, que cursan con síntomas muy diversos que no tienen por qué darse a la vez como: encefalitis, neuropatías, nefritis, hepatitis, ... Esto se debe a que el DENV es capaz de infectar y multiplicarse en la mayoría de órganos humanos, produciendo en ellos inflamación y pérdida de función. En función de los

órganos afectados la recuperación será total, o el paciente tendrá secuelas. Tienen peor pronóstico la miocarditis y la necrosis hemorrágica hepática (Kularatne & Dalugama, 2022).

Un diagnóstico temprano es de vital importancia, pero muchas veces este es difícil, ya que el cuadro clínico del Dengue es similar a otras infecciones que cursan con fiebre, como el COVID-19, la influenza, el sarampión o infecciones de origen bacteriano. La prueba de elección en la fase febril es la Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Reversa (RT-PCR); mientras que en fases posteriores se recurre a la serología, mediante la medición del título de anticuerpos. En resumen, para un buen diagnóstico de la enfermedad, es necesario combinar el diagnóstico clínico con el diagnóstico laboratorial (Kularatne & Dalugama, 2022).

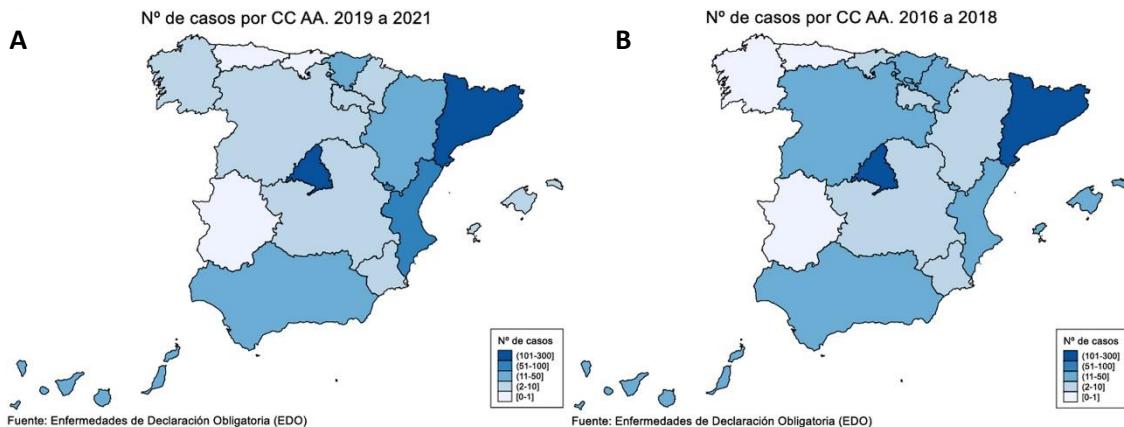
Actualmente, no existe ningún tratamiento eficaz y específico frente al Dengue, por lo que se recurre al manejo sintomático. El punto más importante, es evitar la deshidratación del paciente, sobre todo en pacientes con Dengue hemorrágico, por lo que la fluidoterapia es imprescindible. Suele ir acompañada de la administración de antipiréticos como el paracetamol. Se debe evitar el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), debido al riesgo que tienen de producir hemorragias en un contexto de trombocitopenia grave. En los casos más críticos puede ser necesaria la transfusión de concentrado plaquetario (Kularatne & Dalugama, 2022).

Cuando un individuo se recupera de la infección por Dengue solo adquiere inmunidad frente a uno de los serotipos, por lo que puede volver a contraer la enfermedad. En la actualidad, se está tratando de desarrollar una vacuna eficaz frente a los cuatro serotipos. Sin embargo, hasta que ésta no esté acabada y comercializada, la medida más efectiva para prevenir la enfermedad es evitar la picadura de mosquitos y el control de vectores (Kularatne & Dalugama, 2022).

Desde 2015 es obligatorio notificar en España los casos de Dengue a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). La media anual se encuentra en torno a los 200 casos y más de la mitad de ellos se dan en regiones donde el vector *Ae. albopictus* está presente. En 2019 los casos descendieron bruscamente como consecuencia de la pandemia SARS-CoV-2, ya que los viajes internacionales estaban muy limitados. Las comunidades autónomas con mayor número de casos confirmados son Madrid y Cataluña (Imagen 5) (Herrero-Martínez et al., 2023).

La mayoría de casos se consideran Dengue importado, es decir, las personas infectadas provienen de países donde el Dengue es endémico. El contagio es más frecuente en personas que provienen de América Latina, seguida de Asia y Oceanía. Además, la mayoría de los casos se dan en julio y agosto, coincidiendo con el periodo vacacional. Con la vuelta a la normalidad tras

la pandemia la gente ha vuelto a viajar y los casos de dengue han vuelto a cifras similares a las de prepandemia.



**Imagen 5. A)** Número de casos de Dengue por Comunidad Autónoma en España en los años 2019-2021.

**B)** Número de casos de Dengue por Comunidad Autónoma en España en los años 2016-2018. Las comunidades autónomas más afectadas son Madrid y Cataluña (Herrero-Martínez et al., 2023).

Más preocupantes son los casos de Dengue autóctono, es decir, la enfermedad se ha dado en personas que no han viajado a países terceros y por tanto la infección se ha producido en España. En 2018 se detectaron los primeros casos de transmisión autóctona desde la epidemia en el siglo XX, 5 de ellos en Murcia y uno aislado en Cataluña. Los últimos casos confirmados se dieron en febrero de 2023 en Ibiza. La transmisión es posible por la presencia de *Ae. albopictus* el cual es el vector secundario del Dengue (Herrero-Martínez et al., 2023).

### 5.2.2 CHIKUNGUNYA

El Chikungunya es una enfermedad zoonótica de origen viral, transmitida por mosquitos del género *Aedes*, que normalmente cursa con cuadros febriles y problemas articulares. Se encuentra en la lista de patógenos prioritarios del plan de la OMS, debido al alarmante aumento de casos que se han dado en los últimos años en más de 100 países alrededor de todo el mundo.

El primer brote de Chikungunya diagnosticado ocurrió en 1952 en la meseta de Makonde en la frontera entre Tanzania y Mozambique. Rápidamente, la enfermedad se extendió por África, Asia y el subcontinente indio. En la actualidad, debido a la presencia del vector en estas zonas, también se encuentra en Europa y América, aunque la prevalencia es menor. El último gran brote, se dio en Brasil en el año 2014, cuya cepa aún sigue circulando.

El virus Chikungunya (CHIKV) se trata de un virus de ARN, monocatenario, perteneciente al género *alfavirus* y a la familia *Togaviridae*. Originalmente se hablaba de tres linajes filogenéticos: linaje de África occidental, linaje de África central-oriental de Sudáfrica (dividido a su vez en dos

sublinajes) y linaje asiático. En 2004 se produjo un enorme brote en Kenia, el cual se propagó por las islas del océano Índico, dando lugar a un cuarto linaje conocido como linaje del océano Índico. Este último linaje posee una mutación en el gen E1-A226V el cual favorece hasta 40 veces la transmisión por *Ae. Albopictus* (Vairo et al., 2019).

Los vectores encargados de transmitir el virus son mosquitos del género *Aedes*, específicamente las especies: *Ae. aegypti*, *Ae. albopictus* y *Ae. polinesienses*, los cuales infectan a los humanos al picarles y a su vez estos infectan a los mosquitos. A esto se le conoce como ciclo urbano, pero también existe el ciclo selvático, en el cual la enfermedad se transmite a primates no humanos como chimpancés, monos y babuinos; y rara vez, da el salto a la especie humana. Las especies de mosquitos implicadas en este ciclo son *Ae. africanus*, *Ae. dalzieli* y *Ae. furcifer-taylori* (Vairo et al., 2019).

El virus, al igual que otros *alfavirus* transmitidos por mosquitos, se deposita en la dermis a través de la saliva del mosquito mientras este ingiere la sangre. La replicación inicial se produce en la propia piel, específicamente en los fibroblastos dérmicos, los queratinocitos y los melanocitos; para luego distribuirse por el resto del organismo a través del torrente circulatorio o por vía linfática propagándose a los ganglios linfáticos adyacentes, mediante la infección de las células de Langerhans. Está demostrado, que la saliva de los mosquitos cuenta con componentes antigenicos los cuales activan el sistema inmune local, promoviendo la aparición de células mieloides susceptibles de ser infectadas por el virus (Vairo et al., 2019).

Luego, se produce una breve fase de viremia y el virus se multiplica especialmente en hígado, bazo y músculo esquelético, produciendo en este último, necrosis muscular, responsable de la mialgia en la fase aguda de la infección. Además, las células diana del virus son los macrófagos y los fibroblastos de las articulaciones sinoviales, provocando la destrucción del tejido adyacente y favoreciendo la actuación de mediadores de la inflamación como citoquinas y linfocitos B. La fase de viremia es corta y en pocos días el virus pasa a ser indetectable en sangre. Sin embargo, sí que pueden encontrarse el virus y restos antigenicos en macrófagos sinoviales y fibroblastos a largo plazo, lo que tiende a cronificar la infección (Vairo et al., 2019).

El cuadro agudo de la enfermedad, conocido como fiebre Chikungunya, se caracteriza por la siguiente triada clínica: fiebre, dolor articular y erupción cutánea. La fiebre suele ser alta ( $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ), aguda y con una duración de 4 a 5 días. El dolor articular suele manifestarse de 2 a 5 días tras la aparición de la fiebre y es más común la afección de las articulaciones distales. Además, las artralgias suelen ser simétricas. Por último, las erupciones cutáneas, suelen ser maculares y papulares y se dan en 2 de cada 3 pacientes (Vairo et al., 2019).

Otros síntomas no tan comunes que pueden darse en la infección aguda son síntomas nerviosos y oculares (uveítis, afección corneal, retinitis, conjuntivitis, neuritis óptica...). Se cree que son consecuencia de los mediadores de la inflamación producidos por los astrocitos, que a través del torrente circulatorio llegan al líquido cefalorraquídeo, a la córnea y a la retina. Los síntomas suelen ser más graves en niños y en ancianos. También, hay personas asintomáticas, que están infectadas, pero no llegan a manifestar signos clínicos (Vairo et al., 2019).

Si el paciente sigue presentando síntomas, generalmente de tipo articular, pasados 3 meses tras el inicio de estos, se considera que ha entrado en la fase crónica de la enfermedad. No se sabe con total certeza la proporción de pacientes que llegan a esta fase, pero se estima que está entre el 40-80%; y que, tras un año de enfermedad, un cuarto de los pacientes sigue presentando síntomas. El cuadro clínico puede confundirse con el producido por la artritis reumatoide (dolor articular, rigidez, fatiga, ...) (Vairo et al., 2019).

Además, también puede darse una infección congénita de madre a hijo, mediante la transmisión vertical del virus por vía placentaria. El 15% de los hijos de madres que habían sufrido la enfermedad durante el embarazo nacían ya infectados. Además, si la fase de viremia ocurría durante el periparto este porcentaje aumentaba hasta más del 50%. Los síntomas son similares a los de los adultos ( fiebre, erupciones cutáneas, edema en extremidades...) y pueden complicarse dando lugar a meningoencefalitis y sepsis. Un estudio realizado sobre niños que habían sufrido síntomas nerviosos al nacer a causa de un brote de Chikungunya producido en la isla de la Reunión, demostró que a los dos años de vida tenían peores resultados cognitivos que los niños no afectados (Baquero, 2015).

Clínicamente, es muy difícil diferenciar la enfermedad de otras enfermedades producidas por arbovirus como puede ser el Dengue, por lo que es necesario el uso de pruebas de laboratorio. En la fase aguda es posible detectar ARN viral en sangre por lo que pueden usarse métodos directos como la PCR. Esta prueba tiene una especificidad y una sensibilidad bastante altas. Se realiza sobre muestras de suero o plasma de pacientes durante los 8 primeros días de enfermedad.

En fases más avanzadas ya es necesario el uso de métodos serológicos. Suele medirse el nivel de IgM, los cuales empiezan a aumentar a los 4-5 días tras la aparición de síntomas y duran hasta los 2 meses. Una prueba IgM positiva indica que el paciente ha estado en contacto con el virus en algún momento de los dos últimos meses, pero no tiene por qué haber una infección activa. También puede emplearse la prueba de neutralización por reducción de placa, pero esta es cara y más complicada de hacer, por lo que no suele ser de primera elección. La OMS recomienda la

combinación de ambas técnicas para evitar los falsos negativos. En zonas donde la enfermedad es endémica se establecen poblaciones centinelas a las que se les toman muestras periódicamente con el fin de prevenir futuros brotes (Vairo et al., 2019).

Una analítica sanguínea no va a ser de gran ayuda en el diagnóstico, ya que apenas se van a observar cambios. Puede encontrarse una leucopenia y una trombopenia leve, pero no en todos los pacientes. También, es característica la hipocalcemia, aunque aún no se sabe exactamente porqué ocurre esto (Vairo et al., 2019).

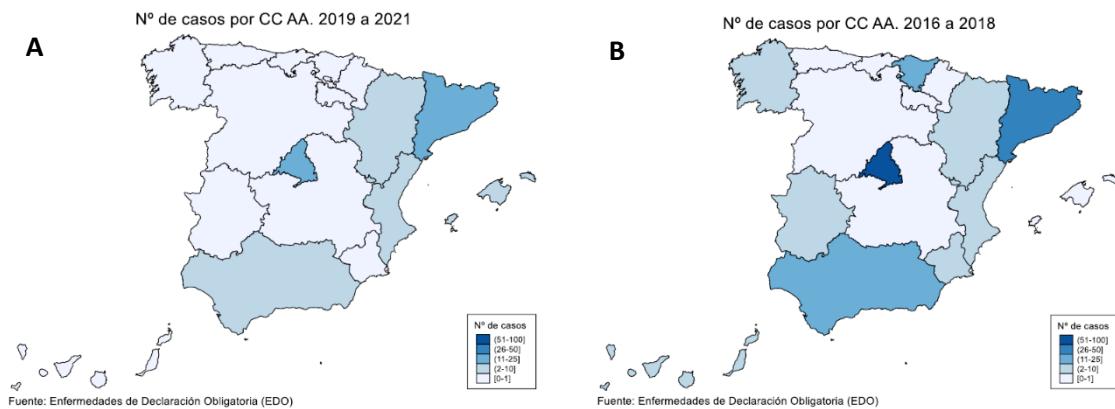
No existe tratamiento específico frente al Chikungunya, por lo que este se centra en controlar los síntomas. El tratamiento más habitual es la combinación de fluidoterapia (o rehidratación oral) junto al uso de antipiréticos como el paracetamol. En caso de insuficiencia hemodinámica o imposibilidad de controlar el dolor con analgésicos de primera opción (paracetamol, tramadol, codeína...), puede ser necesaria la hospitalización del paciente (Organización Panamericana de la Salud, 2014).

Los corticoides están indicados en el tratamiento de cuadros crónicos cuando los AINES u otros analgésicos han perdido su efectividad. También están recomendados en el tratamiento de las fases crónicas los Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FAME), como el metotrexato que actúa a nivel articular como inmunomodulador y antiinflamatorio. El tratamiento crónico se completaría con medicina física (kinesioterapia) y fisioterapia (Vairo et al., 2019).

Actualmente, se está desarrollando una vacuna frente al Chikungunya, pero aún no está disponible en el mercado. Lo ideal, sería que esta fuese eficaz frente a todas las cepas, barata (ya que la mayoría de los casos se da en países del tercer mundo) y que una sola dosis fuera suficiente para proporcionar inmunidad (ya que los brotes se extienden muy rápido por toda la población). La vacuna VLA1553 es la que se encuentra más avanzada en el desarrollo. Se trata de una vacuna viva atenuada de una sola dosis.

Al igual que con el Dengue, los casos de Chikungunya también han aumentado en los últimos años a nivel nacional. La mayoría de los casos son importados de la India o países del mar caribe. Entre los años 2010 y 2018 se han detectado en España 697 casos, de los cuales 272 se notificaron en 2014 y 234 en 2015 (años con mayor número de casos). En 2015 se notificó en Gandía (Comunidad Valenciana) el que podría ser el primer brote de Chikungunya autóctono en España, pero tras un segundo diagnóstico se confirmó que era un falso positivo. El riesgo de un caso autóctono es moderado debido a la presencia del vector y a las estrechas relaciones entre

España y Latinoamérica (Ruiz, 2020). La evolución del número de notificaciones de enfermedad por Chikungunya ha sido descendente entre 2019 y 2021 comparado con el periodo anterior (Imagen 6). Entre esos años se notificaron un total de 56 casos en 9 Comunidades Autónomas, de los que 42 (75%) fueron confirmados. No hubo ningún caso autóctono. El patrón de los lugares de contagio y los motivos del viaje que en 2016-2018 fue, con mayor frecuencia, de casos de América Latina por visitas a familiares, pasó a ser en 2019 a 2021 mayoritariamente de turistas a Asia y Oceanía (Centro Nacional de Epidemiología [CNE], 2020).



**Imagen 6. A)** Número de casos de Chikungunya por Comunidad Autónoma en España entre los años 2019-2021. **B)** Número de casos de Chikungunya por Comunidad Autónoma en España entre los años 2016-2018 (CNE, ISCIII, 2020).

### 5.2.3 FIEBRE AMARILLA

La fiebre amarilla es una enfermedad infecciosa producida por un virus con el mismo nombre, virus de la fiebre amarilla, transmitida por mosquitos, que ha producido importantes epidemias en zonas tropicales y subtropicales a lo largo de la historia, pero que, en la actualidad, gracias a la existencia de una vacuna se encuentra mucho más controlada. Recibe el nombre de su signo más característico, la ictericia. Se estima que al año se producen 180.000 infecciones, de las cuales unas 78.000 acaban con la muerte del individuo (Reina & Reina, 2016).

Se creé que el virus se originó en algún lugar de África central y de ahí se extendió al resto del continente. A su vez, la enfermedad llegó a América por medio del comercio de esclavos. La primera gran epidemia registrada ocurrió en 1647 en Barbados. A partir de ahí, las epidemias fueron constantes por todo el continente americano a causa de que la población no tenía ningún tipo de inmunidad frente al virus, el cual solía ser mortal. La última gran epidemia ocurrió en Angola en diciembre de 2015, y rápidamente se extendió a países vecinos como la República Democrática del Congo y Kenia. A pesar del envío masivo de vacunas por parte de la OMS, la epidemia todavía continúa activa (Reina & Reina, 2016).

El virus de la fiebre amarilla se trata de un virus de pequeño tamaño de ARN monofilar perteneciente a la familia *Flaviviridae* y al género *Flavivirus* (género al que también pertenecen el Dengue y el Zika). Cuenta con un total de 10 proteínas, 3 estructurales y 7 no estructurales, pero solo existe un serotipo (Iglesias-Rosales, 2005).

Existen 3 tipos posibles de ciclos para esta enfermedad: ciclo selvático, en el que el virus se transmite de mosquitos a primates no humanos y viceversa, y rara vez da el salto a la especie humana; ciclo urbano en el que la transmisión se da entre humanos a través del vector; y ciclo rural o intermedio (Iglesias-Rosales, 2016).

Los vectores encargados de la transmisión del virus son los mosquitos de los géneros *Aedes* (actúan principalmente en el ciclo urbano), *Sabethes* y *Haemagogus* (responsables del ciclo selvático) (Iglesias-Rosales, 2005). Los mosquitos pueden infectarse al ingerir sangre de un humano portador del virus o nacer ya infectados debido a la transmisión transovárica. Esta última se debe a que el virus es capaz de infectar los oviductos de la hembra.

El virus entra por vía dérmica y se distribuye por el organismo a través de la sangre, teniendo tropismo por las vísceras, especialmente el hígado. A las 24 horas tras la infección ya es posible encontrarlo en las células de Kupffer (células de defensa similares a los macrófagos localizadas en el hígado). A partir de ahí, va a producirse una apoptosis por degeneración eosinofílica en los hepatocitos que va a dar lugar a los cuerpos de Councilman. Entre las 96-120 horas post infección, el virus alcanza su mayor concentración en sangre y se empieza a observar regeneración hepática. Los riñones, el bazo y los ganglios linfáticos también pueden verse afectados (Reina & Reina, 2016).

El periodo de incubación de la enfermedad es de 3 a 6 días y sus signos más característicos son la ictericia (las mucosas se ponen amarillas) y el vómito negro (se vomita sangre a causa de pequeñas ulceras en la mucosa gástrica). Otros signos típicos son la fiebre moderada, cefaleas, náuseas, dolores musculares y malestar general (Barnett et al., 2007).

Normalmente, los signos clínicos suelen remitir a los 3 o 4 días, pero un pequeño porcentaje de pacientes pueden ver agravados sus síntomas entrando en lo que se conoce como fase grave o clásica. Esta fase se caracteriza por una falsa remisión de los síntomas iniciales de 24 horas tras la cual reaparece una fiebre más intensa que la anterior, dolor abdominal con vómitos frecuentes, ictericia, epistaxis, orina de color oscuro y hemorragias multifocales en mucosas. Los órganos que se ven más afectados son el hígado y los riñones. 7 de cada 10 pacientes que entran en esta fase mueren (Reina & Reina, 2016).

En una analítica sanguínea se puede observar leucopenia y neutropenia que coinciden con los picos de fiebre. Además, en la bioquímica se encuentran elevadas las transaminasas (ALT, AST...) y los marcadores renales (BUN, crea...). En un examen de orina es frecuente encontrar albuminuria y hematuria, los cuales son indicadores de daño tubular (Reina & Reina, 2016).

El diagnóstico de la enfermedad debe de realizarse lo antes posible y es muy difícil basarlo solo en los síntomas clínicos iniciales, por lo que suele recurrirse a técnicas laboratoriales. La técnica de elección es la serología, en la que se miden las IgM, que son las primeras inmunoglobulinas en aparecer. Se suele recomendar tomar dos muestras, una nada más aparecer los síntomas y otra a las 2-3 semanas para observar la seroconversión (Reina & Reina, 2016).

Las técnicas directas como la PCR no están recomendadas por que a partir del cuarto día es casi imposible detectar el virus en sangre. También, puede realizarse una biopsia hepática para realizar el diagnóstico, pero es una técnica mucho más complicada e invasiva que en la práctica solo suele realizarse de forma post- mortem (Reina & Reina, 2016).

Al igual que en la mayoría de las infecciones virales no hay tratamiento específico, y este se basa en el control de síntomas. En el caso de la fiebre amarilla, está recomendada la hidratación del paciente, la alimentación forzada, si es necesario, para evitar hipoglucemias; el uso de vasopresores para evitar la hipotensión; la cimetidina vía intravenosa para controlar las hemorragias gástricas y el uso de antieméticos (Reina & Reina, 2016).

La mejor manera de prevenir la enfermedad es por medio de la vacunación. La primera vacuna que se empleó frente a la fiebre amarilla fue la conocida como vacuna neurotrópica francesa, la cual fue suspendida en 1982 por el alto porcentaje de encefalitis post vacunación que generaba (Barnett et al., 2007). Actualmente se usa una vacuna viva atenuada proveniente de la cepa 17D, la cual confiere inmunidad frente a todos los genotipos circulantes. Esta vacuna es bastante similar a la anterior, pero en vez de producirse en la corteza cerebral de ratones se utilizan huevos embrionados, los cuales producen menos efectos secundarios. La vacuna es producida a nivel mundial por 7 empresas, de las cuales 4 están aprobadas por la OMS. Se estima que la producción anual ronda los 55 millones de dosis (Wilson et al., 2004).

Una sola dosis proporciona inmunidad duradera, que en la mayoría de los casos es de por vida. La tasa de anticuerpos neutralizantes es aceptable a las dos semanas post vacunación. Se trata de una vacuna bastante segura que no suele generar efectos secundarios más allá de un leve dolor muscular o mialgia. Entre un 3,5% y un 4,6% de los vacunados presentan un aumento de

las transaminasas los primeros días. Las reacciones alérgicas se dan en una persona de cada 58.000 a 131.000 (Wilson et al., 2004).

La vacuna es exigida en personas mayores de un año para entrar en determinados países, sobre todo si se proviene de una zona de riesgo donde la enfermedad es endémica. Además, se recomienda la vacunación de toda la población en países donde la enfermedad sea endémica (Wilson et al., 2004).

### 5.3 ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR AEDES DE IMPORTANCIA EN VETERINARIA

#### 5.3.1 FILARIOSIS

La filariosis canina es una enfermedad cardiorrespiratoria producida por el nematodo *Dirofilaria immitis*, conocido popularmente como “gusano del corazón”. Esta enfermedad afecta a cánidos y félidos de todo el mundo, siendo los principales reservorios el perro y el gato domésticos. También se ha descrito la enfermedad en otros animales como el hurón o el león marino.

*Dirofilaria immitis* cuenta con un ciclo biológico indirecto donde los hospedadores definitivos (HD), suelen ser el perro y el gato y los hospedadores intermediarios (HI), los mosquitos. Una gran variedad de géneros puede actuar como vectores: *Culex*, *Aedes*, *Anopheles*, *Culiseta* y *Coquillettidia* (Silaghi et al., 2017). El mosquito se infecta al ingerir microfilarias presentes en la sangre del HD. Estas, tienen predisposición por los vasos sanguíneos superficiales para favorecer su paso al HI. Una vez en el mosquito, migran a los tubos de Malpígio, lugar en el que mudan a L3. L3 es el estado infectante para el HD, por lo que migran hasta el labio inferior o labium del aparato picador y se introducen en la sangre del HD cuando este es picado por el mosquito (Ateuves, 2017).

Una vez en el animal, se introducen en el torrente circulatorio hasta llegar al tejido conjuntivo subcutáneo, donde se acantonan alrededor de dos meses hasta mudar a L4. La muda a L5, se produce por vía sanguínea durante la migración hasta el corazón derecho, lugar donde finalmente llega a la forma adulta. Los adultos viven entre 5-7 años y se localizan en el ventrículo derecho, arteria pulmonar y vena cava. Las hembras miden de 13 a 30 cm, y los machos son un poco más pequeños midiendo de 9 a 20 cm. Las filarias tienen una relación simbionte con la bacteria *Wolbachia pipiensis*, la cual va a ser determinante a la hora de tratar al animal (Ateuves, 2017).

Inicialmente la infección no cursa con ningún signo clínico, y estos pueden tardar años en aparecer, cuando la enfermedad ya está bastante avanzada. El síntoma más común en perros es

la tos crónica no productiva que se agrava después de realizar algún tipo de actividad física. Además, puede acompañarse de disnea, taquipnea, síncopes y pérdida progresiva de peso. Otros síntomas menos frecuentes son la hemoptisis, epistaxis, ascitis, apatía y derrame pleural. Es frecuente encontrar soplos sistólicos en la auscultación. En función de los síntomas los pacientes pueden clasificarse en cuatro estadios, siendo el estadio uno un individuo asintomático y sin parásitos visibles; hasta un estadio cuatro en que los síntomas ya son bastante graves y hay modificaciones anatómicas no reversibles como cardiomegalia. (Carretón et al., 2017).

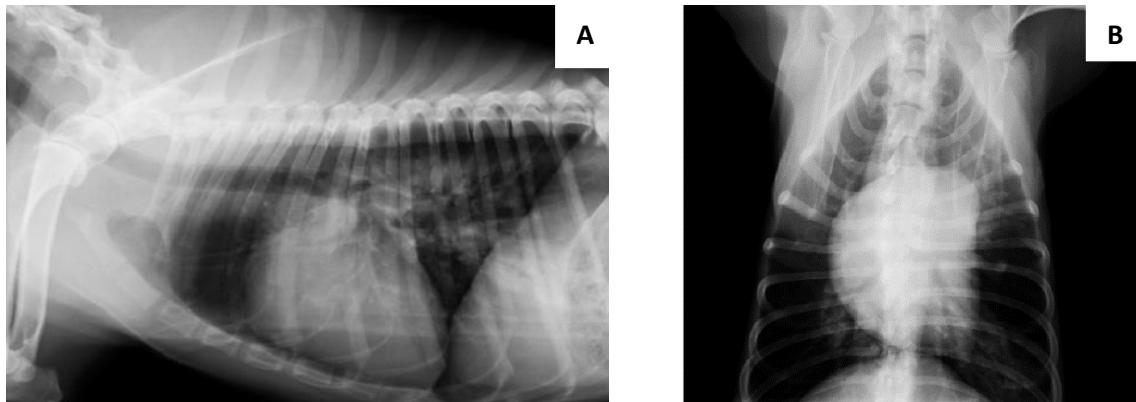
En gatos es más común la sintomatología respiratoria ya que muchas larvas no llegan al estadio adulto. Los síntomas más comunes son la pérdida de peso crónica, letargia, disnea (puede confundirse con el asma felino), jadeo, tos, respiración con la boca abierta y vómitos esporádicos. Todos estos signos se engloban en el síndrome conocido como enfermedad respiratoria asociada a dirofilariosis (HARD) (García et al., 2022).

El diagnóstico de la filariosis es relativamente sencillo, ya que solo se necesita sacar sangre al paciente y un test comercial. Estas pruebas son rápidas, baratas y pueden realizarse en la propia clínica. Los test comerciales detectan antígenos circulantes de las hembras adultas y están basados en técnicas ELISA o inmunocromatográficas. Este tipo de prueba presenta una alta especificidad y no hay posibilidad de reacciones cruzadas con otros parásitos por lo que son bastante seguras. Su principal limitación es que no sirve para diagnosticar la enfermedad de forma precoz ya que no detecta formas inmaduras, lo cual puede ser un problema en gatos (Carretón et al., 2017).

También puede diagnosticarse la enfermedad mediante una serología, ya que a partir de la 8 semana post-infección el animal ya ha generado anticuerpos frente a las larvas circulantes, lo cual permite un diagnóstico mucho más precoz. Además, puede realizarse un frotis sanguíneo y observar las microfilarias circulantes al microscopio. Esta prueba es más complicada y mucho menos precisa, ya que no observar larvas no permite descartar la enfermedad (Carretón et al., 2017).

Independientemente de la técnica empleada para diagnosticar la enfermedad, siempre se recomienda realizar un examen radiográfico que permite valorar la gravedad de las lesiones a nivel cardiorrespiratorio. Es común encontrar cardiomegalia, dilatación de grandes vasos y patrones pulmonares anómalos (Imagen 7) (Falcón et al., 2020). También está recomendado el uso de la ecografía para valorar las cámaras cardíacas, signos de hipertensión pulmonar y hacer una estimación del número de parásitos adultos que hay en el corazón. Una analítica sanguínea también puede ser interesante, sobre todo la medición de marcadores cardíacos como las

troponinas. También pueden encontrarse alteradas las transaminasas, el hematocrito y los tiempos de coagulación (Carretón et al., 2017).



**Imagen 7.** Cambios radiográficos asociados a filariosis en perra mestiza. **A)** En la proyección laterolateral se observa cardiomegalia del lado derecho, aumento de las arterias pulmonares e infiltrado pulmonar. **B)** En la proyección dorsoventral se aprecia aumento del tronco pulmonar y corazón en forma de D invertida, como consecuencia del aumento del corazón derecho (Falcón et al., 2020).

El tratamiento va a ser diferente en función de la gravedad del paciente. Generalmente, se dividen en función del riesgo a presentar tromboembolismos pulmonares tras el tratamiento que elimina las fases adultas. Se considera que un paciente tiene riesgo elevado de complicaciones tromboembólicas si reúne algunas de las siguientes características: sintomatología grave, alteraciones radiográficas, presencia de ejemplares adultos confirmada mediante ecografía, imposibilidad de limitar la actividad física del paciente post tratamiento y presencia de enfermedades concomitantes (Carretón et al., 2017).

La primera fase del tratamiento se realiza combinando doxiciclina 10 mg/kg junto a lactonas macrocíclicas (ivermectina). La doxiciclina se emplea para bajar los niveles de *Wolbachia*, bacteria presente en los parásitos adultos. Si no se controlase antes de la eliminación de los mismos, se liberaría de forma masiva por el torrente circulatorio causando graves reacciones inflamatorias que podrían acabar con la vida del animal. Por otro lado, las lactonas macrocíclicas se encargan de eliminar las larvas menores de 2 meses. Ambas medicaciones deben administrarse entre 3 y 4 meses antes del tratamiento de parásitos adultos.

El tratamiento adulticida se basa en el uso de melarsomina diclorhidrato, único fármaco eficaz disponible en el mercado. La vía de administración es intramuscular y se realizan 3 inyecciones: una primera en la que se espera eliminar al 50% de los adultos, una segunda al mes y una tercera a las 24 horas de la segunda inyección. De esta forma, los adultos van muriendo de forma paulatina y se reduce el riesgo de tromboembolismos. Además, para reducir la aparición de

tromboembolismos, se recomienda limitar la actividad física del animal y administrar glucocorticoides (Carretón et al., 2017).

Otra opción terapéutica frente a los parásitos adultos, sería el tratamiento quirúrgico. La intervención consiste en extraer las formas adultas, mediante la introducción transyugular de fórceps flexibles Alligator hasta alcanzar la cámara cardiaca derecha. Además, después de la operación sigue siendo necesaria la administración de melarsomina diclorhidrato. Las ventajas de este método es que se reduce considerablemente el riesgo de tromboembolismo (Carretón et al., 2017).

Independientemente del tratamiento elegido, se debe realizar un test de antígenos a los 6 meses de la finalización del mismo para confirmar la efectividad de este. Además, está recomendada la administración mensual de lactonas macrocíclicas para evitar reinfecciones. También se aconseja, el uso de lactonas macrocíclicas como profilaxis por vía oral o spot on (pipetas).

### 5.3.2 VIRUS ENCEFALITIS EQUINA VENEZOLANA

La encefalitis equina venezolana es una enfermedad vírica transmitida por mosquitos que afecta tanto a équidos como a humanos. Desde principios del siglo XX se han dado varios brotes localizados en América Latina. El primer brote, ocurrió en 1930 entre la frontera de Venezuela y Colombia, de ahí su nombre. Es considerada una zoonosis emergente por la OMS. Su incidencia es mayor en época de lluvias ya que coincide con el periodo de mayor actividad del vector (De la Hoz, 2000).

El virus recibe el nombre de virus de la encefalitis equina venezolana (VEEV), pertenece al género *Alphavirus* y a la familia *Togaviridae*. Es un virus de ARN con un tamaño de entre 60-70 nm (Vargas et al., 2009).

Existen 2 formas epidemiológicas de presentación del virus: ciclo selvático y ciclo epidémico. El ciclo selvático o enzoótico se caracteriza por unos niveles ambientales bajos y mantenidos de carga viral. Los mosquitos, generalmente *Culex spp.* actúan como vectores; y los pájaros y roedores, como reservorios. Rara vez salta la enfermedad a humanos y el cuadro clínico no suele ser muy grave. En cambio, el ciclo epidémico o epizoótico, suele darse de forma repentina y violenta, causando epidemias. En este ciclo, los hospedadores primarios son los équidos y en segundo lugar los humanos. El vector más implicado en este ciclo es el mosquito *Aedes taeniorhynchus* (Vargas et al., 2009).

En humanos, los signos clínicos más característicos son: cefalea intensa, fiebre (generalmente bifásica), náuseas, vómitos y dolor retroocular. En el 80% de los casos los síntomas no se agravan y se resuelven a los 5 días sin necesidad de tratamiento. Suele confundirse con el Dengue, ya que la prevalencia de este es mucho mayor. El periodo de incubación suele ser de entre 12 y 48 y la replicación inicial se produce en las células de Langerhans y las células dendríticas (De la Hoz, 2000).

Un 5% de los menores de 15 años y un 35% de los menores de 5, evolucionan a un cuadro mucho más grave en el que se ve afectado el sistema nervioso central. Se caracteriza por desorientación, fuertes convulsiones, parálisis, coma y en muchos casos la muerte. En los individuos que se recuperan pueden quedar secuelas como epilepsia, hidrocefalia o cambios en la personalidad. La mortalidad en adultos sanos es menor al 1% y los síntomas nerviosos graves son mucho más frecuentes en niños y personas de avanzada edad. Además, el número de abortos y de niños nacidos con malformaciones, aumentan si la madre sufrió la infección durante el embarazo (De la Hoz, 2000).

El cuadro clínico en équidos es similar al de humanos y se caracteriza por fiebre intensa y depresión que pueden ir acompañadas de síntomas nerviosos (apatía, andar en círculos, cojeras, convulsiones, ceguera transitoria, rechinar de dientes...). Los signos neurológicos pueden tardar semanas en remitir. En la necropsia no se encuentran lesiones características más allá de hemorragias y congestión en mucosas y en serosas. Microscópicamente se observa hiperemia y necrosis licuefactiva a nivel del SNC, sobre todo en la zona de la corteza cerebral. La mortalidad es bastante mayor que en humanos, llegando a ser del 83% en zonas donde la enfermedad aparece por primera vez (Instituto colombiano agropecuario, 2017).

El diagnóstico puede realizarse mediante la detección de anticuerpos específicos por medio de ELISA, fijación del complemento o seroneutralización (SN). Sin embargo, el diagnóstico definitivo, sólo puede confirmarse mediante aislamiento directo del virus, ya que los anticuerpos suelen dar reacciones cruzadas con las encefalitis equinas del Este y el Oeste. Este solo puede detectarse en sangre durante la fase de viremia (Vargas, 2009).

No existe tratamiento específico, por lo que este se basa en el control de los síntomas. La mejor forma de prevenir la enfermedad es combinar el control de vectores con la vacunación de équidos, en aquellas zonas donde suelen detectarse brotes (Instituto colombiano agropecuario, 2017). Esta vacuna está hecha a partir de la cepa TC83. En humanos hay una vacuna viva atenuada, pero no se encuentra comercializada y su uso se encuentra limitado al personal de laboratorio que está expuesto al virus (Vargas, 2009).

## 5.4 PREDICCIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE AEDES EN EUROPA

Caminade y colaboradores (2012) publicaron un trabajo sobre la previsión de la evolución del mosquito *Ae. albopictus* en Europa en las próximas décadas. Para ello, se utilizaron 3 modelos predictivos.

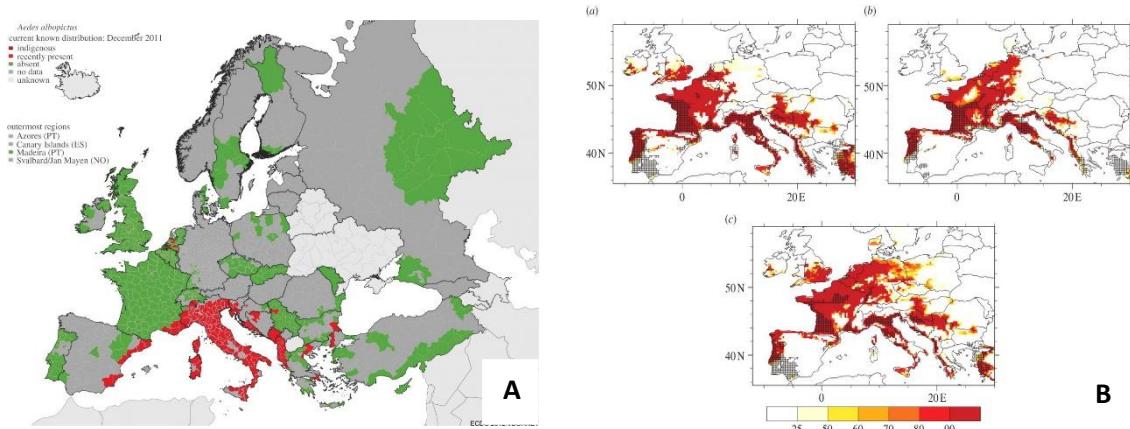
- En el modelo 1 tuvieron en cuenta la temperatura media anual y la capacidad del mosquito a superar el invierno. Esta segunda se obtuvo por la combinación de las precipitaciones medias anuales y la temperatura media en enero. Se consideró que las temperaturas anuales medias superiores a 12°C eran óptimas, mientras que, a temperaturas inferiores a 9°C, las posibilidades de supervivencia del mosquito eran casi nulas.
- En el modelo 2 tuvieron en cuenta las temperaturas medias en verano, la temperatura media de enero y las precipitaciones anuales. Se estimó que se dan las condiciones idóneas cuando las precipitaciones superan los 800 mm y la temperatura se encuentra entre 22-25°C. En cambio, la posibilidad de supervivencia del vector es casi nula cuando las precipitaciones se encuentran por debajo de 450 mm y las temperaturas son inferiores a 15°C o superiores a 30°C.
- El modelo 3 es un poco diferente y se basa en la actividad estacional del vector. Esta se obtuvo combinando el criterio de invernada con las temperaturas y los fotoperiodos semanales durante la época de actividad del mosquito, la cual va desde la eclosión en primavera hasta la diapausa de los huevos en otoño. Se consideró que los huevos empiezan a eclosionar a temperaturas superiores a 10,5°C y a fotoperiodos superiores a 11,25 horas. Por otro lado, la diapausa da comienzo a temperaturas inferiores a 9,5°C y fotoperiodos decrecientes inferiores a 13,5 horas.

En diciembre de 2011, *Ae. albopictus* ya se encontraba distribuido por gran parte del continente europeo, especialmente en los países en torno a las costas mediterráneas y adriáticas, como España, Italia, Sicilia, Albania, Montenegro y Croacia. También fue detectado, pero con menos frecuencia en Francia, Bélgica y Países Bajos (Imagen 8).

En base a los modelos predictivos, a rasgos generales la presencia del vector se va a ir aumentando en el centro de Europa (Alemania, Bélgica, Suiza...), los Balcanes (Eslovenia, Croacia, Bosnia-Herzegovina...) y el sur de las islas británicas (Imagen 8). Esto se explicaría por un previsible aumento de las temperaturas y las precipitaciones en estas zonas, que van a provocar inviernos más cálidos y húmedos, favoreciendo las condiciones de invernada. Además, la actividad de los mosquitos adultos se prevé que aumente hasta dos semanas de media. Por el

contrario, se va a producir una disminución significativa de mosquitos *Aedes* tanto en el sur de Europa (España e Italia) como en Portugal y Cerdeña. Esto, también tendría su explicación en el aumento de las temperaturas, pero en este caso acompañada de veranos más secos los cuales no favorecen el ciclo de vida de *Ae. albopictus*.

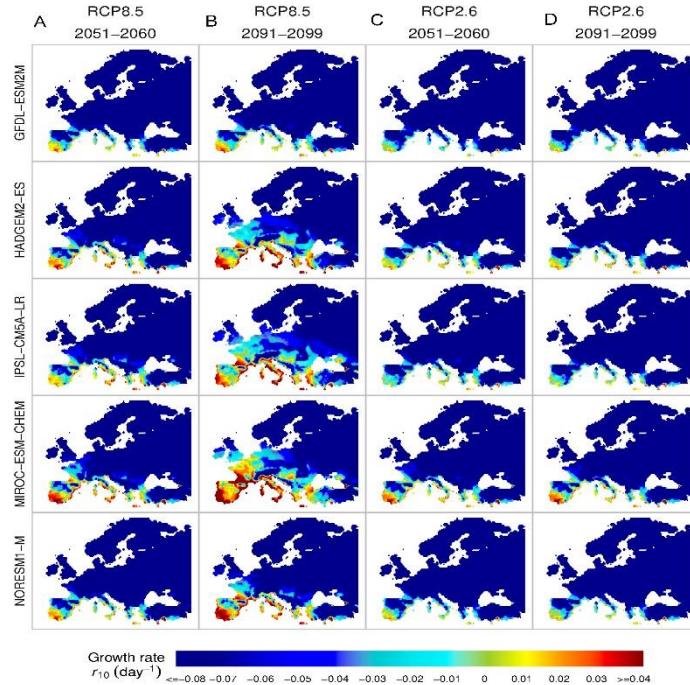
Hay ligeras variaciones en los resultados obtenidos según el modelo empleado. La expansión de *Ae. albopictus* sobre los Balcanes es bastante notable en los modelos 1 y 3, mientras que en el modelo 2 es bastante más moderada. Algo similar ocurre con Reino Unido, la expansión es más notoria en los modelos 1 y 3, mientras que en el 2 se queda limitado a la costa sur de la isla.



**Imagen 8. A)** Distribución de la especie *Ae. albopictus* en Europa en 2011. El color rojo corresponde a las zonas donde ha sido detectado y el color verde donde no. El color gris corresponde a las zonas donde no se tiene información. **B)** Previsión de la distribución geográfica que tendrá de *Ae. albopictus* en Europa en los próximos años basada en 3 modelos distintos. El color rojo oscuro corresponde a las zonas donde la presencia de este será mayor (Caminade et al., 2012).

Por otro lado, Lui-Helmersson y colaboradores (2019) publicaron un estudio que trataba de predecir la distribución geográfica del mosquito *Ae. aegypti* en Europa hasta 2100. Para ello usaron 5 modelos predictivos en los que se tenían en cuenta factores como temperatura media, precipitaciones anuales y densidad poblacional humana. Además, se emplearon dos escenarios de emisiones de efecto invernadero: RCP8,5 Y RCP2,6 (siendo el primero mucho más desfavorable que el segundo en cuanto al aumento de temperatura en los próximos años). El resultado fue un aumento del riesgo de que *Ae. aegypti* se establezca de nuevo en Europa, sobre todo en el escenario RCP8.5, en el que se prevé que la temperatura global aumente 4,9 °C para 2100 con respecto a la temperatura preindustrial. El crecimiento sería mayor en el sur de Europa, especialmente en la cuenca mediterránea, aunque también se verían afectados países del centro (Francia y Suiza) y de los Balcanes (Croacia, Serbia y Bosnia Herzegovina) (Imagen 9). En cambio,

los resultados son bastante más esperanzadores en el escenario RCP2.6, en el cual el aumento de temperatura no llegaría a los 2 grados. Solo en uno de los modelos se produciría un aumento significativo del vector y en zonas muy concretas del sur de Europa (España, Italia, Grecia y Turquía).



**Imagen 9.** Posible distribución de *Ae. Aegypti* en Europa en las próximas décadas. El color rojo

corresponde a las zonas con mayor riesgo de presencia del vector y el color azul a las que menos (Liu-Helmerson et al., 2019).

## 5.5 MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL

En los últimos años las enfermedades transmitidas por mosquitos del género *Aedes*, como el Dengue, el Zika o la Chikungunya están aumentando a nivel mundial. El hecho de que para la mayoría de ellas no exista ni vacuna ni tratamiento específico hace de la prevención el pilar fundamental para frenar su expansión.

El control de vectores juega un papel crucial, pero al contrario de lo que se tiende a pensar, el uso de adulticidas e insecticidas no es siempre la mejor opción y solo está indicado para eliminar poblaciones adultas ya asentadas, pero no como forma de herramienta de prevención. Su eficacia es bastante limitada por diversos factores: la aparición de resistencias frente a estos productos, la dificultad de cubrir toda una zona imposibilitando que el insecticida cubra a toda la población, y el hecho de que la mayoría de los nidos se encuentren en recipientes o superficies, lo que dificulta la llegada del insecticida (Barrera et al., 2015). Además, muchas veces contaminan el medio ambiente y afectan a otras especies de interés biológico, por lo que se debe hacer un uso moderado de los mismos. En cambio, es bastante más útil actuar sobre las fases

larvarias ya que estas son más vulnerables y suelen encontrarse localizadas en recipientes con agua (Bueno et al., 2021).

La vigilancia entomológica es clave tanto para la prevención como para el control de mosquitos del género *Aedes* y otros vectores. Para ello deben conocerse los siguientes parámetros: duración del ciclo gonotrófico (tiempo transcurrido desde la toma de sangre por parte de la hembra, hasta la puesta de los huevos), ámbitos preferentes de actividad (es más común encontrarlos dentro de edificios), periodo de actividad diaria, densidad de población, interacción humano-vector, hábitat larvario y capacidad vectorial (cambia en función de la especie y el patógeno) (Ministerio de Sanidad, 2023).

Desde hace ya unos años se ha implementado el uso de ovitrampas que cumplen una doble función: controlar el vector y una detección precoz del mismo. Las ovitrampas simulan un hábitat favorable, ya que cuentan con agua estancada y sustrato, para que la hembra deposite en ellas sus huevos. Además, algunas tienen infusores que atraen a los mosquitos y telas impregnadas en insecticidas que impedirán a las larvas progresar. Para esto último, suelen emplearse sustancias de la familia de los piretroides como la deltametrina o la permetrina (Ministerio de Sanidad, 2023).

Otras formas de detectar precozmente la presencia del vector son mediante el recuento de recipientes y muestreo larvario y/o de pupas. El primero consiste en contabilizar los recipientes que tengan larvas de *Aedes* en una zona previamente definida. El segundo consiste en contar, normalmente mediante filtración, el número de larvas y/o pupas presentes en uno o varios recipientes (Ministerio de Sanidad, 2023).

El control biológico es otra manera eficaz para limitar la expansión del género *Aedes*. Se ha demostrado que algunas cepas de la bacteria *Lysinibacillus sphaericus* tienen actividad larvicida sobre los mosquitos. La actividad entomopatógena de la bacteria se debe principalmente a la toxina binaria, la cual se produce en las etapas finales de esporulación. Las larvas de mosquito ingieren los esporos y es en su intestino medio se solubilizan y activan la toxina produciendo efectos citopatológicos. *L. sphaericus* también produce otras toxinas con menor capacidad larvicida como la toxina Mtx1, 2 y 3 y la proteína de la capa S. Las larvas suelen morir en un plazo de 24 horas (Rojas-Pinzón & Dussán, 2017).

Otros ejemplos de control biológico son las poblaciones de animales que se alimentan de mosquitos como los murciélagos, los reptiles y las aves insectívoras (Sánchez, 2017). También se ha planteado la modificación genética de los mosquitos mediante transgénesis o bacterias

simbiontes. Un ejemplo de ellos es la bacteria *Wolbachia spp.* la cual impide reproducirse a los mosquitos portadores (Abdiel, 2022). Este es un campo muy grande de estudio cuya limitación principal es la legislación comunitaria europea, la cual es muy reticente al uso de Organismos Modificados Genéticamente (OMG).

Por último, la educación social juega un papel crucial en el control de vectores. Se han de realizar talleres escolares, charlas, plataformas de ciencia ciudadana, difusión en redes sociales... con el fin de concienciar a la población sobre el desafío que suponen los mosquitos. La población general debe vaciar y limpiar recipientes domésticos donde sea posible la acumulación de agua como jarrones, cubos, comederos de animales, macetas, ... así como usar repelentes y evitar exponerse a mosquitos en las horas de mayor actividad de los mismos (Ministerio de Sanidad, 2023).

El Plan Nacional de Prevención, Vigilancia y Control de las enfermedades Transmitidas por Vectores publicado por el Ministerio de Sanidad en 2023 propuso una serie de medidas en función del riesgo de *Ae. albopictus* en cada zona. Se plantearon los siguientes escenarios:

- Escenario 0: *Ae. albopictus* no identificado:
  - o 0a: se realiza vigilancia entomológica periódica y no se ha detectado la presencia de la especie.
  - o 0b: no se realiza vigilancia entomológica ni hay evidencias anteriores de la presencia del vector.
  - o 0c: existen municipios colindantes que tienen poblaciones establecidas de la especie.
- Escenario 1: se ha registrado la presencia puntual de *Ae. albopictus* pero no está establecido en la zona.
- Escenario 2: *Ae. albopictus* se encuentra establecido en la zona
  - o 2a: no se han detectado casos de transmisión autóctona. Si se pueden notificar casos importados de dengue, Zika...
  - o 2b: detección de uno o más casos autóctonos transmitidos por dicho vector.
  - o 2c: transmisión epidémica en la zona de grupos de personas no vinculadas entre sí ni geográfica ni socialmente.

En el escenario 0 lo ideal es tratar de alcanzar el subescenario 0a, por lo que debe de realizarse una vigilancia entomológica activa periódica en zonas donde las condiciones sean óptimas para el establecimiento de la especie. Los pilares fundamentales de este escenario son la vigilancia y la toma de precauciones para evitar el establecimiento del vector ante cualquier posible cambio.

En el escenario 1 ya se ha avistado la especie por lo que además de reforzar las medidas propuestas en el escenario 0, se debe realizar una evaluación del riesgo del establecimiento del vector, teniendo en cuenta las condiciones del territorio y actuar en consecuencia con las medidas que procedan.

El escenario 2 es el más grave de todos y las medidas ya no van tan encaminadas a la prevención sino a evitar la expansión de posibles virus. Para ello, además de reforzar la vigilancia entomológica, se tiene que realizar una vigilancia epidemiológica. La detección precoz de los casos es de vital importancia para frenar la expansión del virus, lo cual, en la práctica, es algo bastante complicado de llevar a cabo, ya que existe un alto porcentaje de las personas asintomáticas. Es por ello, que cobra especial importancia el papel de la educación social. Se recomienda a los viajeros que vuelven de países con Dengue u otras arbovirosis endémicas protegerse frente a mosquitos al menos dos semanas (7 días de incubación + 7 días de viremia). Además, en caso de manifestarse síntomas, acudir rápidamente a un centro médico. Se debe evitar a toda costa llegar al escenario 2c.

## 6 CONCLUSIONES

1. Los arbovirus transmitidos por *Aedes* cursan con un cuadro clínico muy similar en fases agudas en humanos, lo que dificulta bastante el diagnóstico. Este se caracteriza por fiebre, debilidad muscular, dolor de cabeza y alteraciones cutáneas.
2. Debido a que no existe tratamiento específico ni vacuna comercializada (exceptuando la fiebre amarilla) para las zoonosis transmitidas por *Aedes*, la única medida efectiva para prevenirlas es la vigilancia y el control de vectores.
3. *Ae. albopictus* se trata de una especie invasora establecida tanto en el sur de Europa (España, Italia y Grecia), como en los países del mar Adriático. Al tratarse de una especie con preferencia por climas templados, se prevé que en los próximos años se extienda por el centro de Europa y las islas británicas.
4. *Ae. aegypti* es un mosquito endémico de zonas tropicales que salvo zonas muy concretas no es posible encontrarlo en Europa. Sin embargo, si no se limitan las emisiones de CO<sub>2</sub> a la atmósfera se prevé un aumento significativo de las temperaturas en los próximos años. Esto posibilitaría a *Ae. aegypti* establecerse en los países del sur de Europa. La presencia de este mosquito aumentaría el riesgo de posibles epidemias de Dengue, Zika y Chikungunya.
5. *Ae. albopictus* se encuentra establecido en gran parte de la península ibérica. La presencia del vector ha hecho posible que se produzcan los primeros casos de Dengue

autóctono en España. Además, *Ae. japonicum* se encuentra establecido en Asturias y se ha detectado *Ae. aegypti* en las islas Canarias. Se trata de tres especies invasoras por lo que es necesario llevar a cabo planes de vigilancia y control entomológico para frenar su avance e impedir que se establezcan.

6. La prevención es un pilar fundamental para evitar el establecimiento de especies invasoras de *Aedes* y por tanto de las enfermedades que transmiten. Las medidas de prevención y control de las que se dispone son: vigilancia entomológica, control biológico, educación social y en último término el uso de insecticidas.
7. El concepto “One-Health” juega un papel crucial a la hora de evitar futuras epidemias asociadas a *Aedes*. Se deben realizar esfuerzos conjuntos para preservar la salud humana, animal y ambiental.

## CONCLUSIONS

1. The arboviruses transmitted by *Aedes* present with a very similar clinical picture in acute phases in humans, which makes diagnosis quite difficult. This is characterized by fever, muscle weakness, headache and skin changes.
2. Because there is no specific treatment or marketed vaccine (except for yellow fever) for zoonoses transmitted by *Aedes*, the only effective measure to prevent them is surveillance and vector control.
3. *Ae. albopictus* is an invasive species established both in southern Europe (Spain, Italy and Greece) and in the countries of the Adriatic sea. As it is a species with a preference for temperate climates, it is expected to spread throughout central Europe and the British Isles in the coming years.
4. *Ae. aegypti* is a mosquito endemic to tropical areas that, except in very specific areas, cannot be found in Europe. However, if CO<sub>2</sub> emissions into the atmosphere are not limited, a significant increase in temperatures is expected in the coming years. This would enable *Ae. aegypti* establish themselves in southern European countries. The presence of this mosquito would increase the risk of possible epidemics of Dengue, Zika and Chikungunya.
5. *Ae. albopictus* is established in much of the Iberian Peninsula. The presence of the vector has made it possible for the first cases of indigenous dengue to occur in Spain. Furthermore, *Ae. japonicum* is established in Asturias and *Ae. aegypti* in the Canary Islands. These are three invasive species, so it is necessary to carry out surveillance and entomological control plans to stop their advance and prevent them from establishing.

6. Prevention is a fundamental pillar to avoid the establishment of invasive *Aedes* species and therefore the diseases they transmit. The prevention and control measures available are: entomological surveillance, biological control, social education and ultimately the use of insecticides.
7. The “One-Health” concept plays a crucial role in avoiding future epidemics associated with *Aedes*. Joint efforts must be made to preserve human, animal and environmental health.

## 7 VALORACIÓN PERSONAL

La realización de este Trabajo de Fin de Grado me ha permitido aprender sobre los mosquitos del género *Aedes* y profundizar en las principales enfermedades que transmiten, así como adquirir conocimientos en parasitología y epidemiología. A pesar de ser un trabajo a priori enfocado en medicina humana, me ha permitido darme cuenta de la importancia del concepto “One-Health” que tanto nos han mencionado a lo largo de la carrera. Este trabajo es el claro ejemplo de ello, ya que, si se quiere frenar la expansión global de enfermedades como el Dengue, es necesaria la colaboración de expertos en múltiples campos como medicina, veterinaria, biología... También, me ha abierto la mente de cara a futuras salidas profesionales, que erróneamente tendemos a centrar en clínica.

Además, era la primera vez que me enfrentaba a un trabajo de tal envergadura lo que me ha permitido mejorar en mi redacción, en mis habilidades de búsqueda bibliográfica y síntesis, y sobre todo en mi capacidad de organización.

Quiero expresar mi agradecimiento a mi tutora Ruth Rodríguez Pastor por el apoyo y la dedicación. Sin su orientación no hubiera sido posible la realización de este trabajo. Por último, muchas gracias a mi familia y a mi grupo de amigos que me han acompañado a lo largo de estos maravillosos 5 años de carrera, por su apoyo y compañía tanto en los buenos momentos como en los no tan buenos.

## 8 BIBLIOGRAFÍA

- 1) Abdiel, P., Che-Mendoza, A., Contreras-Perera, Y., Pérez-Carrillo, S., Puerta-Guardo, H., Villegas-Chim, J., Guillermo-May, G., et al (2022). Pilot trial using mass field-releases of sterile males produced with the incompatible and sterile insect techniques as part of integrated *Aedes aegypti* control in Mexico. *PLoS Negl Trop Dis* 16(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010324>
- 2) Ateuves (2017). *Distribución y ciclo biológico de Dirofilaria immitis*. Recuperado en: <https://ateuves.es/distribucion-ciclo-biologico-dirofilaria-immitis/>
- 3) Badii, M., Garza, V., Landeros, J., & Quiroz H. (2006). Diversidad y relevancia de los mosquitos. *Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Cultura Científica y Tecnología*, 13, 4-17. <https://erevistas.uacj.mx/ojs/index.php/culcyt/issue/view/51/55>
- 4) Baquero, H. (2015). La fiebre chikungunya en el período neonatal. *Revista de Salud Uninorte*, 31 (3), 642-651. <http://dx.doi.org/10.14482/sun.31.3.7494>
- 5) Barnett, E. D. (2007). Yellow Fever: Epidemiology and Prevention. *Clinical Infectious Diseases*, 44 (6), 850-856. <https://www.jstor.org/stable/4485249>
- 6) Barrera, R. (2015). Control de los mosquitos vectores del dengue y del chikungunya: ¿es necesario reexaminar las estrategias actuales? *Biomédica*, 35 (3). <https://www.redalyc.org/pdf/843/84341144001.pdf>
- 7) Bueno, R & Jiménez R. (2012). Implicaciones sanitarias del establecimiento y expansión en España del mosquito *Aedes albopictus*. *Revista Española de Salud Pública*, 86, 319-330. [https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos\\_propios/resp/revista\\_cdrom/vol86/vol86\\_4/RS864C\\_319.pdf](https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/vol86/vol86_4/RS864C_319.pdf)
- 8) Bueno, R., Jiménez-Vidal, D., Pita-González, JM., & García-Masiá, I. (2021). Medidas de control vectorial de mosquitos ante brotes de arbovirosis. *Rev. Salud ambient*, 21(2), 147-159. <https://ojs.diffudit.com/index.php/rsa/article/view/1126/1002>
- 9) Caballero L. (22 de abril 2024). Brote histórico de dengue en Argentina: ¿a qué se debe la inusitada expansión de esta enfermedad? *The Conversation*. Recuperado de: <https://theconversation.com/brote-historico-de-dengue-en-argentina-a-que-se-debe-la-inusitada-expansion-de-esta-enfermedad-228325>
- 10) Caminade, C., Medlock, J. M., Ducheyne L., McIntyre, K. M., Leach, S., Baylis, M., & Morse, A. P. (2012). Suitability of European climate for the Asian tiger mosquito *Aedes albopictus*: recent trends and future scenarios. *Journal of the Royal Society*, 9, 2708-2717. <https://doi.org/10.1098/rsif.2012.0138>

- 11) Carretón, E., Montoya-Alonso, J. A., Falcón-Cordón, Y., Falcón-Cordón, A. D., Gómez, P. J., González-Miguel, J., Simón, F. & Morchón, R. (2017). Sintomatología, diagnóstico, tratamiento y control de la dirofilariosis cardiopulmonar. Facultad de Veterinaria, Medicina Interna, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, 56-58. [https://accedacris.ulpgc.es/bitstream/10553/73776/1/Sintomatologia\\_diagnostico\\_tratamiento.pdf](https://accedacris.ulpgc.es/bitstream/10553/73776/1/Sintomatologia_diagnostico_tratamiento.pdf)
- 12) Carvalho, F. D., & Moreira, L. A. (2017). ¿Why is *Aedes aegypti* linnaeus so successful as a species? *Neotrop Entomol* 46, 243–255. <https://doi.org/10.1007/s13744-017-0520-4>
- 13) Centers for Disease Control and Prevention (7 de junio 2024). Life Cycle of *Aedes* Mosquito. <https://www.cdc.gov/mosquitoes/es/about-mosquito-bites/ciclo-de-vida-de-los-mosquitos-aedes.html#:~:text=Un%20mosquito%20adulto%20Aedes%20hembra,en%20mosquitos%20adultos%20que%20vuelan>.
- 14) Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III (2022) Informe epidemiológico sobre la situación de la enfermedad por virus Chikungunya en España. Años 2019, 2020 y 2021. [https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Chikungunya/INFORME\\_RENAVE\\_CHIKUNGUNYA%202019-2021.pdf](https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Chikungunya/INFORME_RENAVE_CHIKUNGUNYA%202019-2021.pdf)
- 15) De la Hoz Restrepo, F., (2000) Encefalitis equina venezolana. *Revista MVZ Córdoba*, 5, 18-22. <https://www.redalyc.org/pdf/693/69350103.pdf>
- 16) Diario Veterinario (2014). *Aedes japonicus, el mosquito que amenaza a España*. Recuperado en: <https://www.diarioveterinario.com/t/2001707/aedes-japonicus-mosquito-invasor-amenaza-espana>
- 17) Falcón, Y., Carretón, E., Falcón, S., & Montoya, J.A. (16 de marzo 2020). Indicadores radiológicos de daño vascular y cardiaco como marcadores clínicos en perros con dirofilariosis (Dirofilaria immitis). AxonVet. Recuperado en: <https://axoncomunicacion.net/indicadores-radiologicos-de-dano-vascular-y-cardiaco-como-marcadores-clinicos-en-perros-con-dirofilariosis-dirofilaria-immitis/>
- 18) Franz, A., Kantor, A. M., Passarelli, A. L., & Clem, R. J. (2015). Tissue Barriers to Arbovirus Infection in Mosquitoes. *Viruses*. 7:3741-67. <https://doi.org/10.3390%2Fv7072795>
- 19) French, R. K., & Holmes, E. C. (2020). An ecosystems perspective on virus evolution and emergence. *Trends in Microbiology*, 28 (3), 165-175. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.10.010>

- 20) Fundación IO (11 de marzo de 2024). *Recordando el brote de dengue en Madeira, Portugal, del 2012*. Recuperado en: <https://fundacionio.com/recordando-el-brote-de-dengue-en-madeira-portugal-del-2012/>
- 21) García, S. N., Matos, J. I., Falcón, Y., Costas, N., Carretón, E., & Montoya, J. A. (2022). Dirofilariosis cardiopulmonar felina: Enfoque clínico para un problema oculto. Universidad de las Palmas de Gran Canaria. <https://accedacris.ulpgc.es/handle/10553/113430>
- 22) GBD 2017 Causes of Death Collaborators (2018). Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 392:1736–88. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32203-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32203-7)
- 23) Herrero-Martínez, J. M., Sánchez-Ledesma, M., & Ramos-Rincón, J. M. (2023). Imported and autochthonous dengue in Spain. *Revista Clínica Española (English Edition)*, 223 (8), 510-519. <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2023.07.007>
- 24) Iglesias-Rosales, M., Rodríguez, A., & Rojas-Montero, M. (2005). Fiebre amarilla: un peligro latente. *Acta médica Costa Rica*, 47 (3). [https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-60022005000300004](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022005000300004)
- 25) Instituto colombiano agropecuario (19 de septiembre de 2017). *Informe especial: Encefalitis equina venezolana*. Recuperado en: <https://www.ica.gov.co/periodico-virtual/prensa/informe-especial-encefalitis-equina-venezolana>
- 26) Kularatne, S. A., & Dalugama, C. (2022). Dengue infection: Global importance, immunopathology and management. *Clinical Medicine*, 22, 9-13. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0791>
- 27) Liu-Helmerson, J., Rocklöv, J., Sewe, M., & Bränström, A. (2019). Climate change may enable *Aedes aegypti* infestation in major European cities by 2100. *Environmental Research*, 172, 693-699. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.02.026>
- 28) López-Peña, R. S. (18 de diciembre 2023). El dengue: una enfermedad cada vez menos “tropical” que se extiende por Europa. *The Conversation*. Recuperado de: <https://theconversation.com/el-dengue-una-enfermedad-cada-vez-menos-tropical-que-se-extiende-por-europa-217876>
- 29) Ministerio de Sanidad. Plan Nacional de Prevención, Vigilancia y Control de las enfermedades transmitidas por vectores. Parte I. Enfermedades transmitidas por *Aedes*: abril 2023.

- [https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/preparacionRespuesta/docs/PARTE\\_I.AEDES.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/preparacionRespuesta/docs/PARTE_I.AEDES.pdf)
- 30) Organización Panamericana de la Salud (noviembre 2014). Chikungunya. <https://www.paho.org/es/temas/chikungunya#:~:text=El%20tratamiento%20es%20sin,tom%C3%A1tico%20y,uso%20de%20Acetaminof%C3%A9nico%20o%20Paracetamol>
- 31) Reina, J., Reina, N. (2016) La reemergencia de la fiebre amarilla, ¿una nueva amenaza global de salud pública? *Medicina Clínica*, 147 (11), 492-494. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.09.008>
- 32) Rojas-Pinzón, P. A., & Dussán, J. (2017). Efficacy of the vegetative cells of *Lysinibacillus sphaericus* for biological control of insecticide-resistant *Aedes aegypti*. *Parasites & Vectors*, 10:231. <https://link.springer.com/article/10.1186/s13071-017-2171-z#citeas>
- 33) Rothschild, U., (2023, 22 de mayo). *Ecología verde: tipos de mosquitos*. Extraído el 7 de mayo de 2024 desde <https://www.ecologaverde.com/tipos-de-mosquitos-4421.html>
- 34) Ruiz Morales, F. (2020) Arbovirus transmitidos por mosquitos del género Aedes: situación actual en España. Facultad de Farmacia. Universitas Miguel Hernández. <https://hdl.handle.net/11000/8019>
- 35) Sánchez Real, L. (2017). Papel vectorial del mosquito *Aedes*. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://hdl.handle.net/20.500.14352/20893>
- 36) Silaghi, C., Beck, R., Capelli, G., Montarsi, F., & Mathis, A. (2017). Development of *Dirofilaria immitis* and *Dirofilaria repens* in *Aedes japonicus* and *Aedes geniculatus*. *Parasites & Vectors*. <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2015-x>
- 37) Vairo, F., Haider, N., KOck, R., Ntoumi, F., Ippolito, G., & Zumla, A., (2019). Chikungunya: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Features, Management, and Prevention. *Infectious Disease Clinics of North America*, 33 (4), 1003-1025. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.08.006>
- 38) Vargas, D. S., Jaime, J., & Vera, J. (2009). Aspectos generales del virus de la encefalitis equina venezolana (VEEV). *Orinoquia*, 13, 59-67. <https://www.redalyc.org/pdf/896/89612776009.pdf>
- 39) Wilson, M. E., Chen, L. H., & Barnett, E. D. (2004). Yellow fever immunizations: Indications and risks. *Current Infectious Disease Reports*, 6, 34-42. <https://link-springer-com.cuarzo.unizar.es:9443/article/10.1007/s11908-004-0022-5>
- 40) World Health Organization (2 de marzo 2020). Enfermedades transmitidas por vectores. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases>
- 41) World Health Organization (29 de septiembre 2019). Dengue and severe dengue. <https://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/dengue-and-severe-dengue>