



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Revisión

Enfermedades asociadas a flebovirus transmitidos por flebótomos: ¿qué riesgo tenemos en España?



Lucía García San Miguel^{a,*}, M. Jose Sierra^a, Ana Vazquez^{b,g}, Beatriz Fernandez-Martínez^c, Ricardo Molina^d, M. Paz Sanchez-Seco^b, Javier Lucientes^e, Jordi Figuerola^{f,g}, Fernando de Ory^{b,g}, Susana Monge^a, Berta Suarez^a y Fernando Simón^a

^a Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES), Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación, Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social

^b Laboratorio de arbovirus y enfermedades víricas importadas, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades

^c Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)

^d Laboratorio de Entomología Médica, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, Majadahonda, España

^e Departamento de Patología Animal (Sanidad Animal), Instituto de Investigación Agroalimentaria de Aragón IA2, Facultad de Veterinaria, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

^f Estación Biológica de Doñana, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, Sevilla, España

^g Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de diciembre de 2019

Aceptado el 20 de febrero de 2020

On-line el 25 de abril de 2020

Palabras clave:

Enfermedades vectoriales

Flebovirus

Flebótomos

España

Evaluación de riesgo

R E S U M E N

Los virus del género *Phlebovirus*, transmitidos por dípteros de la familia *Psychodidae*, son una causa de síndrome febril autolimitado durante el verano-otoño en los países mediterráneos. En el caso del virus Toscana, pueden ser causa de meningitis y meningoencefalitis. En España se ha detectado la presencia de los virus Toscana, Granada, Nápoles, Sicilia, Arbia y Arrabida-like. La presencia casi generalizada de vectores del género *Phlebotomus*, especialmente de *Phlebotomus perniciosus*, en los que se han detectado varios de estos virus, hace muy probable que aparezcan de manera regular infecciones en humanos en nuestro país, siendo este riesgo moderado para el virus Toscana y bajo para el resto, en las zonas con mayor actividad del vector. La mayor parte de las enfermedades pasarían inadvertidas y solo el virus Toscana puede tener un mayor impacto por la aparición de casos graves.

© 2020 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Phlebovirus-associated diseases transmitted by phlebotominae in Spain: Are we at risk?

A B S T R A C T

The genera *Phlebovirus* transmitted by Diptera belonging to the *Psychodidae* family are a cause of self-limited febrile syndrome in the Mediterranean basin in summer and autumn. Toscana virus can also cause meningitis and meningoencephalitis. In Spain, Toscana, Granada, Naples, Sicily, Arbia and Arrabida-like viruses have been detected. The almost widespread distribution of *Phlebotomus* genus vectors, and especially *Phlebotomus perniciosus*, in which several of these viruses have been detected, makes it very likely that there will be regular human infections in our country, with this risk considered moderate for Toscana virus and low for the other ones, in areas with the highest vector activity. Most of the infections would be undiagnosed, while only Toscana virus would have a greater impact due to the potential severity of the illness.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Keywords:

Vector-borne disease

Phlebovirus

Phlebotomus

Spain

Risk assessment

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lgarciasanmiguel@mscbs.es (L. García San Miguel).

Aspectos generales

El género *Phlebovirus* (flebovirus) pertenece a la familia *Phenuiviridae* y orden *Bunyaviridae*. Dicho género comprende 10 especies y más de 100 virus antigénicamente diferentes y se divide a su vez en 2 grupos: los transmitidos por flebótomos y el grupo Uukuniemi, transmitido por garrapatas. Los flebovirus transmitidos por flebótomos (FTF), que circulan por la región del Mediterráneo, se resumen en la [tabla 1](#).

En general, las infecciones por FTF cursan de forma asintomática y, en ocasiones, originan un síndrome febril de 3–7 días de duración que se ha denominado «fiebre de *papatasi*», con una sintomatología similar a la gripe. El periodo de incubación de los FTF en una persona infectada suele ser corto, de unos 3–6 días⁴, y el inicio es brusco con fiebre, mialgias, cefalea, conjuntivitis, náuseas, vómitos y diarrea, que se resuelven, por lo general, en el plazo de una semana. También son comunes la leucocitopenia, la trombocitopenia y la elevación de las enzimas hepáticas y de la creatinina⁵. El virus Granada podría también asociarse a síndromes febriles con exantema o infección respiratoria de las vías altas⁶.

La enfermedad neuroinvasiva se ha descrito, casi únicamente, asociada a la infección por virus Toscana⁷. En estos casos, la presentación clínica puede incluir, además de los síntomas ya mencionados, fotofobia, nistagmo, rigidez de nuca, signo de Kerning, déficit neurológico focal y alteración del nivel de consciencia. En el líquido cefalorraquídeo (LCR) se puede encontrar pleocitosis linfocítica con 5–10 células/ml, con niveles normales de glucosa y proteínas, lo que es característico de las meningitis asépticas. El pronóstico generalmente es bueno, sin secuelas, aunque se han descrito casos de encefalitis grave, cefalea persistente, hipocausia, alteraciones de la personalidad permanentes, bajo nivel de consciencia prolongado con convulsiones, hidrocefalia y afasia o paresias persistentes durante meses tras la fase aguda^{7–13}. Otras complicaciones graves descritas son la epidídimo-orchitis, la coagulación intravascular diseminada y las manifestaciones hemorrágicas¹².

La detección de casos más habitual, en el caso del virus Toscana, es la esporádica. El resto de los FTF, debido a que los síntomas son leves, se suelen detectar exclusivamente cuando se presentan en forma de brotes. Hasta la fecha, se considera que son enfermedades exclusivamente humanas⁵.

Los FTF se pueden detectar mediante cultivo en determinadas líneas celulares, como las células Vero (riñón de mono verde africano, *Cercopithecus aethiops*) y LLC-MK2 (Rhesus, *Macaca mulatta*), así como en células BHK-21 (riñón de hámster), siendo las células Vero las más utilizadas⁵. Existen técnicas moleculares que pueden detectar concentraciones bajas del virus y que se diseñan *ad hoc* para virus específicos. Actualmente, la técnica más utilizada para el diagnóstico molecular de estos virus es la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR), la cual es más sensible y rápida. Hay que tener en cuenta que, debido a la variabilidad

genética del virus, estas técnicas podrían ser poco sensibles para la detección de cepas que circulan en otras zonas¹³. La detección de anticuerpos específicos IgM e IgG se realiza mediante técnicas inmunoenzimáticas (ELISA) o inmunofluorescencia indirecta (IFI), en suero y LCR. Aunque la sensibilidad de estas técnicas es muy alta, se pueden dar reacciones cruzadas entre los distintos flebovirus ya que son antigénicamente similares, especialmente al utilizar técnicas de IFI. Para confirmar el diagnóstico serológico se realizan pruebas de seroneutralización^{13,14}.

Existen algunos agentes efectivos frente a FTF *in vitro*. Así, el selenazol, la ribavirina, el interferón alfa y la proteína MXA derivada del interferón son inhibidores del virus Sicilia y los derivados de la pirazina T-705 y T-1106 son inhibidores del virus Nápoles. La ribavirina se ha utilizado con éxito como profilaxis postexposición en soldados expuestos al virus Sicilia⁵. Para el virus Toscana, no existe un tratamiento específico. Por el momento, no hay vacunas frente a los flebovirus. La prevención a nivel individual se basa en la utilización de las medidas para evitar las picaduras, principalmente en los meses más cálidos del año, cuando existe mayor riesgo de transmisión.

Transmisión de la enfermedad y ciclo biológico

El único mecanismo de transmisión de los FTF conocido es vectorial y los principales vectores competentes son los flebótomos que pertenecen al orden *Diptera*, familia *Psychodidae*. Los géneros involucrados en la transmisión son *Lutzomyia*, en el continente americano, y *Phlebotomus* en Europa, fundamentalmente las especies *Phlebotomus perniciosus* (*P. perniciosus*), *Phlebotomus ariasi* (*P. ariasi*), *Phlebotomus papatasi* (*P. papatasi*) y *Phlebotomus perfiliewi* (*P. perfiliewi*).

El ciclo biológico de los flebótomos consta de 4 estadios: huevo, larva, pupa y adulto, y puede tardar en completarse unos 2 meses en condiciones óptimas. La hembra realiza 4–5 puestas a lo largo de su vida, con unos 40–60 huevos en cada puesta. Lugares característicos para la ovoposición son los terrenos húmedos y bien resguardados como los huecos de los muros, la mampostería deteriorada, las grietas profundas en el suelo y las madrigueras¹⁵. El insecto adulto tiene una vida corta, rara vez superior a 4 semanas. Busca su alimento en un radio de unos 50 m de los lugares donde se reproduce, aunque ocasionalmente se puede desplazar a mayores distancias. En general, se desplaza mediante vuelos cortos, dando pequeños saltos. A diferencia de los mosquitos, tiene un vuelo muy silencioso. Es activo una vez se ha puesto el sol y durante las primeras horas de la noche, momento que suele aprovechar la hembra para picar tanto en el interior como en el exterior de las casas, dependiendo de la especie. La actividad de los flebótomos es mayor en los meses más cálidos, entre junio y octubre^{16,17}.

La transmisión del virus a los humanos y a los animales se produce por la picadura del flebótomo infectado. En estos insectos, el virus se replica y se disemina hasta las glándulas salivales; mediante la picadura de las hembras, es transmitido a diferentes animales. La transmisión inversa se produce cuando el flebótomo hembra se alimenta de sangre de animales o humanos infectados en periodo virémico¹⁸. Se han encontrado FTF tanto en flebótomos machos como hembras, lo que sugiere la existencia de transmisión transovárica o vertical. Este mecanismo es de suma importancia, ya que permitiría la supervivencia del virus en las generaciones subsiguientes de flebótomos. También se ha demostrado la infección experimental de las hembras por vía venérea, lo que sería un modo de amplificación de la infección en el vector en ausencia de otros reservorios¹⁹. Los flebótomos se vuelven infectantes unos 7 días después de adquirir el virus y permanecen así durante toda su vida⁴.

Tabla 1

Flebovirus transmitidos por flebótomos, patógenos (o potencialmente patógenos) para humanos en la región mediterránea

Especie	Virus
Nápoles	Nápoles, Toscana, Massilia, Teherán, Granada, Púnica, Fermo, Saddaguia, Arrabida, Zerdali
Salehabad	Salehabad, Arbia, Adria, Alcube, Edirne, Adana, Valle del Medjerda
Sicilia	Sicilia, Chipre, Turquía, Utique
Corfú	Corfu, Sicilia-like, Gime 1, Gime 2, Olbia, Provençia
Karimadab	Karimabad

Fuente: elaboración propia basada en Moriconi et al.¹ (2017) y Palacios et al.² (2014), y el Comité Internacional de la Taxonomía de los Virus (International Committee on Taxonomy of Viruses³, por sus siglas en inglés ICTV).

Se considera que los flebótomos actúan como reservorio principal del virus. Se han detectado anticuerpos frente a FTF en diversos animales domésticos como perros, gatos, cabras y ovejas en distintos lugares de la cuenca mediterránea. Sin embargo, el único FTF que se ha detectado en sangre de animales es el virus Toscana, aunque parece que la viremia es de corta duración, por lo que su papel como reservorios es aún controvertido. En los seres humanos sintomáticos se ha podido observar que la viremia es corta, lo que, al igual que ocurriría con los animales, hace improbable su actuación como reservorios^{6,20}, aunque en el caso del virus Nápoles se ha señalado recientemente esta posibilidad utilizando estimaciones realizadas mediante modelos matemáticos²¹.

Según estos datos, tanto los animales como los humanos podrían considerarse hospedadores accidentales sirviendo de refugio temporal y de vehículo para acceder al reservorio principal, el flebótomo. Los vertebrados aumentarían así las posibilidades de supervivencia y transmisión de estos virus.

Medidas de control vectorial

Los programas de control vectorial que se desarrollan dentro de las estrategias de prevención de las administraciones, tanto locales como nacionales repercuten en la densidad de vectores. En general, estos programas constituyen una medida muy eficaz para reducir o interrumpir la transmisión de las infecciones. Sin embargo, en el caso concreto de los flebótomos, se muestran poco eficaces y se llevan a cabo solo de forma esporádica y dirigidos fundamentalmente al control de la leishmaniasis, cuyo vector es también el flebótomo. Por una parte, los hábitos de las hembras de la mayoría de las especies que se encuentran en España son exofágicos (pican en el exterior) y exofílicos (descansan en el exterior durante la etapa de maduración de los huevos), lo que hace que los insecticidas aplicados dentro de las casas sean menos efectivos. Por otra parte, las poblaciones de flebótomos se encuentran en diferentes estadios y la acción de los insecticidas piretroides sobre las fases larvianas es nula o muy limitada debido a lo inaccesible de los pocos hábitats de cría que se conocen y a la dificultad para determinar con precisión dónde se están desarrollando en realidad. Por tanto, estas poblaciones se distribuyen en zonas muy amplias, donde existe un gran número de potenciales refugios y áreas de cría de muy variada tipología. Por estos factores, los efectos de los tratamientos de desinsectación pueden dar resultados contradictorios y muy limitados en el tiempo. En algunos contextos han resultado eficaces los tratamientos ambientales por nebulización o termonebulización con insecticidas piretroides en áreas con especial densidad del vector y riesgo de transmisión por su cercanía a lugares habitados (parques interurbanos fundamentalmente) y también el rociamiento de insecticidas piretroides con mayor capacidad residual en muros, registros, solares, granjas, tajeas, etc. en áreas cercanas a las viviendas o incluso en el interior del casco urbano²². Hay que tener en cuenta que la creciente resistencia a los insecticidas, por suerte no muy extendida en flebótomos, y la paulatina reducción del número de insecticidas autorizados y comercializados en la Unión Europea para su uso en programas preventivos de control vectorial reduce notablemente las herramientas disponibles para la prevención²³.

Otras actuaciones centradas en el medio ambiente han demostrado ser eficaces en el control de los vectores, como la destrucción y la modificación del hábitat (p. ej., el enfoscado de grietas en las paredes y del pavimento y la retirada y cubrición de rocas), la creación de barreras físicas para impedir la actividad del vector (p. ej., cierre y sellado de registros de pluviales y de pozos y cierre o colocación de mallas en las rejillas de ventilación de los sótanos) y la limitación de áreas de refugio y de alimentación (desbrozado, eliminación de vegetación excesiva y retirada de cúmulos de leña, restos

vegetales y otros restos orgánicos, limpieza del alcantarillado y control de plagas de animales potenciales fuentes de alimentación del vector)²².

Situación de los flebótomos y los flebovirus en España

Se han identificado 11 especies de flebótomos en España perteneciente a 2 géneros: *Sergentomyia* y *Phlebotomus*. Aunque *P. perniciosus* y *P. ariasi* son las especies de flebótomos más extendidas en nuestro país, otras, como *P. papatasi* y *Phlebotomus sergenti* se distribuyen en mayor o menor medida por el territorio. La distribución principal de estos vectores es en el sur y centro de la península y la costa mediterránea, así como las Islas Baleares. En España no está documentada la presencia de *P. perfiliewi*, el transmisor del virus Toscana más abundante en Italia. Otras especies como *Phlebotomus langueroni*, *Phlebotomus mascitti*, *Phlebotomus alexandri* y *Phlebotomus chaubadi* se encuentran de forma puntual, mientras que *Phlebotomus similis*, *Phlebotomus tobbi* y *Phlebotomus neglectus* no están presentes en nuestra geografía^{24–28}. En las Islas Canarias la presencia del género *Phlebotomus* es escasa: se ha encontrado *P. perniciosus* y *P. ariasi* en densidades muy bajas, así como *Phlebotomus fortunatarum*, un endemismo de estas islas²⁹.

La densidad de flebótomos varía en función de la climatología y el uso del suelo. En muchas zonas de España las poblaciones, sobre todo de *P. perniciosus*, tienen 2 picos de abundancia, uno en primavera y comienzos de verano y otro en otoño. El pico de otoño seguramente es más importante en la transmisión de los FTF, porque se detectan un porcentaje mayor de hembras que han ingerido sangre previamente y, por lo tanto, será más alta la posibilidad de estar infectadas. En la provincia de Madrid se detectó la presencia de *P. perniciosus* desde el mes de mayo hasta noviembre con 2 picos de abundancia, en julio y en septiembre. En la misma zona, *P. ariasi* presentó actividad desde mayo hasta octubre, pero solo con un pico de abundancia en agosto. En España, se ha observado que la densidad de *P. perniciosus* es mayor en las zonas más secas y áridas con temperaturas más cálidas, predominando en las zonas denominadas meso y termomediterráneas. Por otra parte, *P. ariasi* se adapta mejor a las zonas más frías y altitudes por encima de los 600–900 m (zonas supramediterráneas)^{24–26,30}. En cuanto al uso del suelo, *P. perniciosus* y *P. ariasi* predominan en zonas agrícolas no urbanas, con ausencia de carreteras asfaltadas, en los muros protegidos del viento, sobre todo en la cara sur y este y en zonas donde hay ganado y aves³¹. En los mapas de riesgo realizados en el estudio en la provincia de Granada se encontró que la probabilidad de que *P. perniciosus* estuviera presente aumentaba en los edificios de fecha de construcción más antigua^{25,26}.

En España se tienen indicios de la presencia de virus Toscana, Granada, Nápoles, Sicilia, Arbia y Arrabida-like en humanos, animales y flebótomos, aunque solo se han identificado casos humanos asociados a Toscana (tablas 2 y 3).

Situación del virus Toscana

La primera descripción de la presencia de FTF en España la realizó Eitrem en 1991, con la publicación de un caso clínico de infección por virus Toscana en un turista sueco que había visitado Cataluña³². Desde entonces, el virus ha sido detectado en casos esporádicos de meningitis o meningoencefalitis en residentes de las comunidades de Cataluña y Murcia, así como en viajeros que habían visitado Andalucía y la costa mediterránea^{33–37}. Del mismo modo, se han realizado estudios retrospectivos en LCR o sueros de personas que habían tenido meningitis aséptica, en las que no se había llegado a ningún diagnóstico etiológico: de 1.393 casos estudiados en distintos lugares, utilizando diferentes técnicas, 58 (4,2%, IC del 95%, 3,1–5,2) resultaron positivos (tabla 2). Los casos positivos fueron

Tabla 2
Casos humanos de meningitis aséptica por virus Toscana en España

Lugar	Población (n)	Técnica	Resultado	Autor, ano, ref.
Caso clínicos				
Málaga	1 turista	IgM e IgG en suero y LCR	Aumento títulos anticuerpos	Kuhn et al., 2005 ³⁵
Murcia	1 residente	IgM e IgG ELISA	Seroconversión. Resto estudios meningitis negativos	Martínez-García, 2008 ³⁹
Cádiz	1 turista	IFI y PCR suero	IFI suero (Toscana y Nápoles); PCR negativa	Tappe et al., 2010 ³⁶
Cataluña	2 residentes	Serología y RT-PCR en LCR	Seroconversión y RT-PCR+ en LCR	Cardena et al., 2013 ³⁴
Costa mediterránea	1 turista	EIA suero	Seroconversión	Veater et al., 2017 ³⁷
Estudios retrospectivos en series de meningitis asépticas				
Granada	Casos entre 1988–1996 (n: 184)	Cultivo LCR	15 positivos (8%)	Mendoza-Montero et al., 1998 ⁴³
España	Casos entre 1993–1999 (n: 81)	EIA IgG e IgM en suero y LCR	7 positivos (8,6%)	Echevarría et al., 2003 ⁴¹
España	Casos entre 1988–2002 (n: 724)	Cultivo LCR	17 positivos (2,3%)	Navarro et al., 2004 ³⁸
España	Casos entre 2000–2005 (n: 382)	IFI sueros	19 positivos (4,9%)	De Ory et al., 2009 ⁴⁴
Mallorca	Casos entre 2007–2008 (n: 22)	RT-PCR LCR	0 positivos	Leyes et al., 2011 ⁴²

EIA: enzimoimmunoanálisis; IFI: inmunofluorescencia indirecta; IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M; LCR: líquido cefalorraquídeo; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

Tabla 3
Detección de flebovirus en flebotomos en España

Virus	Lugar	Población (n)	Técnica	% flebotomos infectados	Autor, ano (ref.)
Toscana	Granada	1.431 flebotomos (145 hembras, 69% <i>P. perniciosus</i>)	PCR, cultivo	0,05% (IC del 95%, 0,1–0,009)	Sanbonmatsu et al., 2005 ⁴⁰
Granada	Madrid	963 <i>P. perniciosus</i>	cultivo	0,21% (IC del 95%, 0,06–0,75)	Remoli et al., 2016 ⁴⁷
	Granada e Ibiza	108 lotes de 50–100 flebotomos (42 de hembras)	PCR, cultivo	12 lotes positivos	Collao et al., 2010 ⁴⁸
Arbia	Barcelona, Granada e Ibiza	307 lotes de flebotomos	PCR	25 lotes positivos	Sanchez-Seco et al., 2010 ⁴⁹
	Madrid	366 <i>P. perniciosus</i>	Cultivo	0,82% (IC del 95%, 0,28–2,3)	Remoli et al., 2016 ⁴⁷
Arrabida-like	Madrid	597 <i>P. perniciosus</i>	Cultivo	0,17% (IC del 95%, 0,03–0,94)	Remoli et al., 2016 ⁴⁷

más frecuentes en personas procedentes del medio rural, con inicio de síntomas entre junio y octubre³⁸. Añadido a esto, se han descrito algunas complicaciones graves de la enfermedad en los casos detectados en nuestro país, como hipoacusia, paresias o afasia^{39,40}.

La presencia de Toscana en España se ha demostrado también mediante estudios de detección de anticuerpos. La prevalencia media de seropositivos oscila, según los estudios, entre el 5 y el 26%, con diferencias regionales. El primer estudio, realizado entre 1988 y 1996, usando técnicas de IFI detectó que las áreas con mayores seroprevalencias eran Palma de Mallorca (61%), Jerez (31%), Barcelona (28%) y Granada (27%), a diferencia de las localidades del norte, como Santiago de Compostela (11%) y San Sebastián (11%), que tuvieron las prevalencias más bajas⁸. Estas observaciones se han corroborado en parte en estudios posteriores, donde las prevalencias superaron el 25% de la población general en Granada y Mallorca, en contraste con Madrid y Cataluña, donde no superaron el 5%^{34,40–42}. En Cataluña y Granada se ha observado una relación dependiente de la edad, con mayores seroprevalencias en adultos y ancianos^{34,40}.

Del mismo modo, se ha descrito una exposición importante al virus Toscana en animales domésticos. En la provincia de Granada se encontró seropositividad en sueros de todas las especies de animales domésticos estudiados mediante técnicas de IFI. Las mayores tasas de seroprevalencia se detectaron en caballos (64%), gatos (60%) y perros (48%). También se detectaron anticuerpos en ovejas (33%), cerdos (22%), cabras (18%) y vacas (18%)⁴⁵. Por otra parte, se ha demostrado la presencia de virus Toscana en el vector. En 2003, en estudios llevados a cabo en la red Enfermedades Víricas Transmitidas por Artrópodos y Roedores (EVITAR), se mostró la presencia de material genético de Toscana en un 0,05% de los flebotomos capturados en la provincia de Granada⁴⁰. Esta prevalencia, claramente inferior a la identificada en las zonas endémicas

de Italia, donde el virus se detecta en un 0,2% de los vectores, ha llevado a explicar en parte durante años la también menor incidencia de la enfermedad en el sur de España, comparada con la región central de Italia^{40,46}. Recientemente, en el municipio de Madrid se ha detectado virus Toscana en el 0,21% de *P. perniciosus*, similar a la encontrada en la región de Toscana en Italia^{40,47}.

Virus Granada

El virus Granada se ha aislado en flebotomos en el sur de España, sin que se haya confirmado hasta la fecha ningún caso en humanos. El análisis completo de su genoma indica que el virus Granada podría ser el resultado de la recombinación genética del virus Massilia, que aportaría los segmentos L y S, y otro flebovirus no identificado que aportaría el segmento M⁴⁸. Se han realizado varios estudios de seroprevalencia en humanos utilizando técnicas de inmunofluorescencia directa, mostrando una prevalencia de anticuerpos frente a virus Granada del 15% en la población de la provincia de Granada, si bien mediante esta técnica se pueden producir reacciones cruzadas con Toscana^{6,48}. Mediante neutralización viral, la estimación de la seroprevalencia de este virus en 2 estudios en Granada fue del 2 y el 2,8%^{6,48}. En un estudio realizado en flebotomos capturados en Granada e Ibiza entre los años 2004 y 2005 se pudo detectar mediante PCR y secuenciación el virus Granada en el 11% de los lotes estudiados⁴⁸.

Virus Nápoles, Sicilia, Arbia y Arrabida-like

Los virus Nápoles y Sicilia no se han detectado en España ni en humanos, animales ni flebotomos. Los anticuerpos frente a estos virus u otros relacionados se han detectado en un estudio realizado en sueros de donantes obtenidos entre 1988 y 1996⁸.

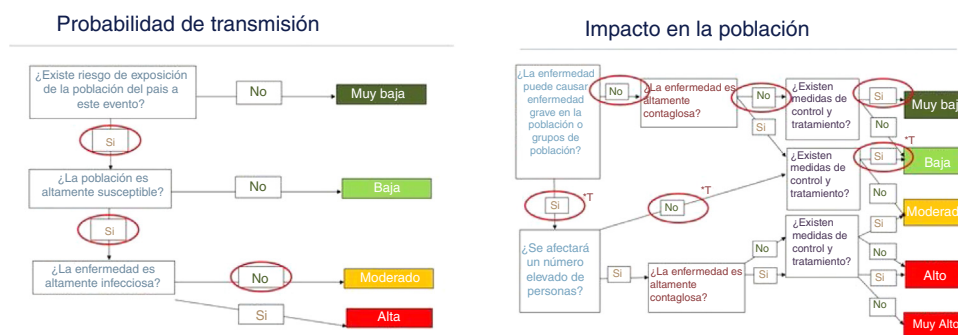


Figura 1. Evaluación de riesgo para la salud pública de los flebovirus transmitidos por flebótomos en territorios y condiciones climáticas favorables para el desarrollo y la actividad del vector.

Fuente: elaboración propia basada en el esquema de evaluación de riesgo del Centro Europeo de control de Enfermedades.

*T: estimación realizada únicamente para el virus Toscana.

pero se considera que habría que analizar con más profundidad la especificidad de la señal obtenida en este estudio con base en los conocimientos actuales.

Los virus Arbia y Arrabida-like sí se han aislado recientemente en nuestro país en flebótomos infectados en el municipio de Fuenlabrada de Madrid (tabla 3)⁴⁷. De momento, se desconoce la implicación que este hallazgo puede tener para la salud humana.

Evaluación del riesgo para España

El riesgo para la salud pública de las enfermedades infecciosas está condicionado por el riesgo de transmisión y el impacto que la enfermedad ocasiona en la población. La metodología utilizada para esta evaluación está basada en la mejor evidencia disponible, así como las valoraciones cualitativas de expertos en los campos de la infectología, la epidemiología, la microbiología, la entomología y la salud pública, utilizando la metodología propuesta por el Centro de Control de Enfermedades Europeo⁵⁰. Las conclusiones de esta evaluación sirven para orientar los planes de preparación de respuesta y las medidas de salud pública a nivel nacional.

Los factores que contribuyen a la urgencia y extensión de los FTF son complejos y están relacionados, entre otros, con características de los propios virus, las condiciones ambientales favorables para el vector, y los factores que favorecen el contacto de los vectores con el ser humano. Los FTF tienen una alta tasa de mutaciones, lo que conlleva la generación rápida de nuevos serotipos virales. Ello podría condicionar la aparición de nuevos virus o variantes más transmisibles o más patógenos para el ser humano. Por otra parte, existe la posibilidad de introducción de nuevos virus de FTF a través de viajeros víremicos procedentes de otros continentes⁵¹. Es previsible que el aumento generalizado de las temperaturas que está experimentando el planeta, junto con los cambios en el uso del suelo, favorecerán que los flebótomos vayan colonizando regiones más septentrionales y también zonas con mayor altitud⁵². Los cambios demográficos y medioambientales pueden favorecer el contacto de los vectores con los seres humanos. La rápida transformación de zonas rurales y agrícolas en zonas urbanas, y el consiguiente abandono de las prácticas agrícolas, han dado paso a terrenos ecológicamente degradados donde podría proliferar el vector. El enorme desarrollo urbanístico en España y, en concreto, el incremento en el número de viviendas unifamiliares con jardín, que ha tenido lugar fundamentalmente alrededor de grandes urbes⁵³, así como la modificación del entorno de las grandes ciudades creando amplios espacios verdes protegidos, incrementan las condiciones propicias para que el flebótomo se desarrolle en la proximidad del hábitat de los seres humanos. De forma general, la población española sería susceptible a la infección por FTF, si bien un pequeño porcentaje podría estar protegido por la presencia de anticuerpos generados en

una exposición previa. La población con mayor riesgo de infección sería, obviamente, la que reside en zonas donde el vector es más abundante, sobre todo en las épocas del año en que las densidades son mayores y el vector está más activo.

Las infecciones por FTF cursan generalmente de forma asintomática y en ocasiones originan un síndrome febril autolimitado con una sintomatología similar a la gripe. Si tenemos en cuenta la gravedad de la enfermedad para medir el impacto, solamente el virus Toscana generaría cuadros graves: meningoencefalitis en general autolimitadas, aunque no exentas de complicaciones ocasionales. Sin embargo, hay razones para pensar que las infecciones por FTF, y en especial las causadas por virus Toscana, están infradiagnosticadas. Según los diferentes autores, la etiología de las meningitis asépticas quedaría sin un diagnóstico claro en un 40-60% de los casos, pudiendo llegar a ser de hasta el 81% según las series⁵⁴⁻⁵⁷. En España, se estima que el virus Toscana sería la casusa del 2,3-8% de las meningitis asépticas que quedan sin diagnóstico, según los estudios retrospectivos realizados en el contexto la investigación. Este escenario puede ser debido en parte al bajo grado de sospecha de los clínicos, pero también a que la prueba diagnóstica no está disponible en la mayoría de los centros sanitarios ni está incluida en los paneles diagnósticos de las meningitis asépticas.

Con los datos disponibles, el riesgo de transmisión de los FTF es moderado en las zonas cálidas y secas del país, y la costa mediterránea en los meses de verano y otoño, y bajo en el resto del territorio y en los meses fríos. La probabilidad de que se detecten casos sintomáticos por virus Toscana sería moderada y no se puede descartar que aparezcan en forma de brotes en lugares donde las densidades de flebótomos son más altas. Para el resto de FTF, esta probabilidad es muy baja, puesto que la mayoría de los casos serían asintomáticos. La ausencia de pruebas diagnósticas específicas para algunos de estos virus, junto con la escasa sospecha clínica entre los profesionales sanitarios en el momento actual, contribuye a que un gran porcentaje de casos no se detecten, dificultando de este modo la toma de medidas de control. Esto, a su vez, podría aumentar la probabilidad de transmisión. A pesar de que algunos casos de enfermedad por virus Toscana pueden ser graves, la mayoría no lo son, por lo que el impacto general de la enfermedad para la población española se considera bajo para Toscana y para el resto de los FTF muy bajo (fig. 1).

Recomendaciones

Parece necesario aumentar el conocimiento científico sobre los FTF en España, para lo que resultaría importante incluir estos virus en los esquemas diagnósticos de las meningitis asépticas en los laboratorios de microbiología, al menos en las zonas donde exista más riesgo. Para ello, habría que disponer de metodología

diagnóstica específica para diferenciar los diferentes FTF, desarrollando nuevos métodos a nivel molecular y utilizando la técnica de neutralización del virus, debido al alto grado de reactividad cruzada existente a nivel serológico. Para el control de la densidad de vector, sería importante desarrollar estrategias dentro de las distintas administraciones con capacidad para realizar las actuaciones ambientales de modificación del hábitat del vector y la aplicación de insecticidas apropiados, pero siempre de forma selectiva. Actualmente, existe un Plan Nacional de Preparación y Respuesta frente a Enfermedades Transmitidas por Vectores, que debe ser ampliado para abarcar el control de los flebotomos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Moriconi M, Rugna G, Calzolari M, Bellini R, Albieri A, Angelini P, et al. Phlebotomine sand fly-borne pathogens in the Mediterranean Basin: Human leishmaniasis and phlebovirus infections. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11:e0005660. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0005660>.
- Palacios G, Tesh RB, Savji N, Travassos da Rosa APA, Guzman H, Bussetti AV, et al. Characterization of the Sandfly fever Naples species complex and description of a new Karimabad species complex (genus Phlebovirus, family Bunyaviridae). *J Gen Virol*. 2014;95:292–300.
- International Committee on Taxonomy of Viruses, 2018. International Committee on Taxonomy of Viruses, 10th report [consultado 20 Nov 2019]. Disponible en: <https://talk.ictvonline.org/>.
- Heymann D. Control of communicable diseases manual. 20th ed Apha Press; 2015.
- Alkan C, Bichaud L, de Lamballerie X, Alten B, Gould EA, Charrel RN. Sandfly-borne phleboviruses of Eurasia and Africa: Epidemiology, genetic diversity, geographic range, control measures. *Antiviral Res*. 2013;100:54–74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.07.005>.
- Navarro-Marí JM, Gomez-Camarasa C, Perez-Ruiz M, Sanbonmatsu-Gomez S, Pedrosa-Corral I, Jimenez-Valera M. Clinic-epidemiologic study of human infection by Granada virus, a new phlebovirus within the sandfly fever Naples serocomplex. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;88:1003–6. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.12-0732>.
- Ergunay K, Ismayilova V, Colpak IA, Kansu T, Us D. A case of central nervous system infection due to a novel Sandfly Fever Virus (SFV) variant: Sandfly Fever Turkey Virus (SFTV). *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2012;54:79–82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2012.01.014>.
- Jajakul S, Arias CA, Hossain M, Arduino RC, Wootton SH, Hasbun R. Toscana meningoencephalitis: A comparison to other viral central nervous system infections. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2012;55:204–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2012.07.007>.
- Papa A, Kesisidou C, Kontana A, Arapidou Z, Petropoulou D. Phlebovirus infection in Greece: A case report. *Hippokratia*. 2015;19:189–91.
- Imirzalioglu C, Schaller M, Bretzel RG. [Sandfly fever Naples virus (serotype Toscana) infection with meningeal involvement after a vacation in Italy]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2006;131:2838–40. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2006-957210>.
- Oechtering J, Petzold GC. Acute hydrocephalus due to impaired CSF resorption in Toscana virus meningoencephalitis. *Neurology*. 2012;79:829–31. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e318266f1fa>.
- Baldelli F, Ciufolini MG, Francisci D, Marchi A, Venturi G, Fiorentini C, et al. Unusual presentation of life-threatening Toscana virus meningoencephalitis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2004;38:515–20. <http://dx.doi.org/10.1086/381201>.
- Cusi MG, Savellini GG. Diagnostic tools for Toscana virus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9:799–805. <http://dx.doi.org/10.1586/eri.11.54>.
- Charrel RN, Gallian P, Navarro-Marí J-M, Nicoletti L, Papa A, Sanchez-Seco MP, et al. Emergence of Toscana virus in Europe. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:1657–63. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1111.050869>.
- Killick-Kendrick R. The biology and control of phlebotomine sand flies. *Clin Dermatol*. 1999;17:279–89.
- Rosario ING, de Andrade AJ, Ligeiro R, Ishak R, Silva IM. Evaluating the adaptation process of sandfly fauna to anthropized environments in a leishmaniasis transmission area in the Brazilian amazon. *J Med Entomol*. 2017;54:450–9. <http://dx.doi.org/10.1093/jme/tjw182>.
- Lucientes J. Los flebotomos vectores de la leishmaniasis en España. En: Brote de leishmaniasis en fuenlabrada y otros municipios de la comunidad de Madrid: el papel de las liebres y los conejos como reservorios. Comunidad de Madrid, Dirección General de Salud Pública, Consejería de Sanidad; 2017.
- Sabin ABAB. Experimental studies on Phlebotomus (pappataci, sandfly) fever during World War II. *Arch Gesamte Virusforsch*. 1951;4:367–410.
- Tesh RB, Lubroth J, Guzman H. Simulation of arbovirus overwintering: Survival of Toscana virus (Bunyaviridae:Phlebovirus) in its natural sand fly vector Phlebotomus perniciosus. *Am J Trop Med Hyg*. 1992;47:574–81.
- Cusi MG, Savellini GG, Zanelli G. Toscana virus epidemiology: From Italy to beyond. *Open Virol J*. 2010;4:22–8.
- Babayan SA, Orton RJ, Streicker DG. Predicting reservoir hosts and arthropod vectors from evolutionary signatures in RNA virus genomes. *Science*. 2018;362:577–80. <http://dx.doi.org/10.1126/science.aap9072>.
- Iriso A, Tello A, Gonzalez-Mora D, Vazquez MA, Molina R, Jimenez M, et al. Control del vector. En: Brote de leishmaniasis en Fuenlabrada y otros municipios de la Comunidad de Madrid: el papel de las liebres y los conejos como reservorios; 2017.
- Suarez B. Evaluación del riesgo de transmisión de Leishmania infantum en España. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012.
- Aransay AM, Testa JM, Morillas-Marquez F, Lucientes J, Ready PD. Distribution of sandfly species in relation to canine leishmaniasis from the Ebro Valley to Valencia, northeastern Spain. *Parasitol Res*. 2004;94:416–20. <http://dx.doi.org/10.1007/s00436-004-1231-4>.
- Risueno J, Munoz C, Perez-Cutillas P, Goyena E, Gonzalez M, Ortuno M, et al. Understanding Phlebotomus perniciosus abundance in south-east Spain: Assessing the role of environmental and anthropic factors. *Parasit Vectors*. 2017;10:189. <http://dx.doi.org/10.1186/s13071-017-2135-3>.
- Baron SD, Morillas-Marquez F, Morales-Yuste M, Diaz-Saez V, Irigaray C, Martin-Sanchez J. Risk maps for the presence and absence of Phlebotomus perniciosus in an endemic area of leishmaniasis in southern Spain: Implications for the control of the disease. *Parasitology*. 2011;138:1234–44. <http://dx.doi.org/10.1017/S0031182011000953>.
- Galvez R, Descalzo MA, Guerrero I, Miro G, Molina R. Mapping the current distribution and predicted spread of the leishmaniasis sand fly vector in the Madrid region (Spain) based on environmental variables and expected climate change. *Vector Borne Zoonotic Dis Larchmt*. 2011;11:799–806. <http://dx.doi.org/10.1089/vbz.2010.0109>.
- Morillas MF, Sanchis Marin MC, Martin SJ, Acedo SC. On Phlebotomus perniciosus Newstead, 1911 (Diptera, Phlebotomidae) in the Province of Almería in southeastern Spain. *Parassitologia*. 1991;33 Suppl:437–44.
- Morillas-Marquez F, Diaz-Saez V, Morillas-Mancilla MJ, Corpas-Lopez V, Merino-Espinosa G, Gijon-Robles P, et al. Phlebotomine sandflies (Diptera, Phlebotomidae) of Lanzarote Island (Canary Islands, Spain): Ecological survey and evaluation of the risk of Leishmania transmission. *Acta Trop*. 2017;168:16–20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.12.033>.
- Duran-Martínez M, Ferroglio E, Acevedo P, Trisciunglio A, Zanet S, Gortazar C, et al. Leishmania infantum (Trypanosomatida: Trypanosomatidae) phlebotomine sand fly vectors in continental Mediterranean Spain. *Environ Entomol*. 2013;42:1157–65. <http://dx.doi.org/10.1603/EN13018>.
- Galvez R, Descalzo MA, Miro G, Jimenez MI, Martín O, dos Santos-Brandao F, et al. Seasonal trends and spatial relations between environmental/meteorological factors and leishmaniasis sand fly vector abundances in Central Spain. *Acta Trop*. 2010;115:95–102. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2010.02.009>.
- Eitrem R, Stylianou M, Niklasson B. High prevalence rates of antibody to three sandfly fever viruses (Sicilian Naples, and Toscana) among Cypriots. *Epidemiol Infect*. 1991;107:685–91.
- Martínez-García FA, Moreno-Docon A, Lopez-Lopez M, bert-Lacal L, Martínez-Toldos MC, Segovia-Hernandez M, et al. [A case of meningitis due to Toscana virus in Murcia]. *Rev Neurol*. 2007;45:317–8.
- Cardenas N, Kaptoul D, Fernandez-Viladrich P, Aranda C, de Ory F, Niubo J, et al. Toscana virus infection in Catalonia (Spain). *Vector Borne Zoonotic Dis Larchmt*. 2013;13:273–5. <http://dx.doi.org/10.1089/vbz.2011.0903>.
- Kuhn J, Bewermeyer H, Hartmann-Klosterkötter U, Emmerich P, Schilling S, Valassina M. Toscana virus causing severe meningoencephalitis in an elderly traveller. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1605–6. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2004.060863>.
- Tappe D, Schmidt-Chanasit J, Gunther S, Ries A, Ziegler U, Muller A, et al. Acute Toscana virus infection mimicked by Yersinia-induced reactive arthritis syndrome after journey to Spain. *J Clin Virol*. 2010;47:104–5.
- Veater J, Mehedi F, Cheung CK, Nabarro L, Osborne J, Wong N, et al. Toscana virus meningo-encephalitis: An important differential diagnosis for elderly travellers returning from Mediterranean countries. *BMC Geriatr*. 2017;17:193. <http://dx.doi.org/10.1186/s12877-017-0593-2>.
- Navarro JM, Fernandez-Roldan C, Perez-Ruiz M, Sanbonmatsu S, de la Rosa M, Sanchez-Seco MP. [Meningitis by Toscana virus in Spain: Description of 17 cases]. *Med Clin (Barc.)*. 2004;122:420–2.
- Martínez-García FA, Moreno-Docon A, Segovia-Hernandez M, Fernandez-Barreiro A. [Deafness as a sequela of Toscana virus meningitis]. *Med Clin (Barc.)*. 2008;130:639.
- Sanbonmatsu-Gomez S, Perez-Ruiz M, Collao X, Sanchez-Seco MP, Morillas-Marquez F, de la Rosa-Fraile M, et al. Toscana virus in Spain. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:1701–7.
- Echevarría J-M, de Ory F, Guisasaola M-E, Sanchez-Seco M-P, Tenorio A, Lozano A, et al. Acute meningitis due to Toscana virus infection among patients from both the Spanish Mediterranean region and the region of Madrid. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2003;26:79–84.
- Leyes M, Ruiz de Gopegui GE, Ribas MA, Penaranda M. [Presence of the Toscana virus in Majorca. Prevalence and epidemiological characteristics in a hospital population]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:315–6.
- Mendoza-Montero J, Gamez-Rueda MI, Navarro-Marí JM, de la Rosa-Fraile M, Oyonarte-Gomez S. Infections due to sandfly fever virus serotype Toscana in Spain. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1998;27:434–6.

44. De Ory F, Gegundez MI, Fedele CG, Sanchez-Seco MP. [Toscana virus West Nile virus and lymphochoriomeningitis virus as causing agents of aseptic meningitis in Spain]. *Med Clin (Barc.)*. 2009;132:587–90.
45. Navarro-Mari JM, Palop-Borras B, Perez-Ruiz M, Sanbonmatsu-Gamez S. Sero-survey study of Toscana virus in domestic animals, Granada, Spain. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2011;11:583–7.
46. Valassina M, Cuppone AM, Bianchi S, Santini L, Cusi MG. Evidence of Toscana virus variants circulating in Tuscany, Italy, during the summers of 1995 to 1997. *J Clin Microbiol*. 1998;36:2103–4.
47. Remoli ME, Jimenez M, Fortuna C, Benedetti E, Marchi A, Genovese D, et al. Phleboviruses detection in *Phlebotomus perniciosus* from a human leishmaniasis focus in South-West Madrid region, Spain. *Parasit Vectors*. 2016;9:205, <http://dx.doi.org/10.1186/s13071-016-1488-3>.
48. Collao X, Palacios G, De Ory F, Sanbonmatsu S, Perez-Ruiz M, Navarro JM, et al. Granada virus: a natural phlebovirus reassortant of the sandfly fever Naples serocomplex with low seroprevalence in humans. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;83:760–5.
49. Sanchez-Seco M-P, Vazquez A, Collao X, Hernandez L, Aranda C, Ruiz S, et al. Surveillance of arboviruses in Spanish wetlands: Detection of new flavi- and phleboviruses. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2010;10:203–6, <http://dx.doi.org/10.1089/vbz.2008.0188>.
50. European Centre for Disease Prevention and Control. Operational guidance on rapid risk assessment methodology, 2011. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/1108.TED.Risk.Assessment.Methodology.Guidance.pdf>.
51. Depaquit J, Grandadam M, Fouque F, Andry PE, Peyrefitte C. Arthropod-borne viruses transmitted by Phlebotomine sandflies in Europe: A review *Euro Surveill*. *Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2010;15:19507.
52. Medlock JM, Hansford KM, Van Bortel W, Zeller H, Alten B. A summary of the evidence for the change in European distribution of phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) of public health importance. *J Vector Ecol J Soc Vector Ecol*. 2014;39:72–7, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1948-7134.2014.12072.x>.
53. Molini F. Superficie artificial y viviendas unifamiliares en Espana, dentro del debate entre ciudad compacta y dispersa. *Bol Asoc Geografos Esp*. 2010;54:125–47.
54. Monticelli J, Geremia N, d'Agaro P, Petix V, Luzzati R. Aseptic central nervous system infections in adults: what predictor for unknown etiological diagnosis? *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2018;39:863–70, <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-018-3274-9>.
55. Codina G, Cueto M, Echevarría J.E, Vicente D. Diagnostico microbiologico de las infecciones del sistema nervioso central. En: *Procedimientos en Microbiología Clínica* 2010. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscnicos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientosmicrobiologia36.pdf>.
56. O'Sullivan SS, O'Connell B, Redmond J. Aseptic meningitis: A 2-year review of diagnoses reached in a tertiary neurological and infectious disease centre. *Ir J Med Sci*. 2007;176:215–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s11845-007-0063-5>.
57. Shukla B, Aguilera EA, Salazar L, Wootton SH, Kaewpoowat Q, Hasbun R. Aseptic meningitis in adults and children: Diagnostic and management challenges. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2017;94:110–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2017.07.016>.