Universidad de Extremadura

Facultad de Veterinaria de Cáceres

Trabajo de Fin de Grado

ENFERMEDADES INFECTOCONTAGIOSAS TRANSMISIBLES POR VECTORES

ENFERMEDAD DEL ZIKA

Autor: Jaime García Alcorlo

Curso 2015/2016

Departamento de Sanidad Animal

Tutores: Juan Manuel Alonso Rodríguez

Eva María Frontera Carrión

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS **1**
2. RESUMEN **2**
3. SUMMARY **3**
4. INTRODUCCIÓN **4**
5. OBJETIVOS **7**
6. METODOLOGÍA **8**
6.1 DISEÑO 8
6.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA 8
6.3 FUENTES DE INFORMACIÓN UTILIZADAS 8
6.3.1 Bases de datos 8
6.3.1.1 Scopus 8
6.3.1.2 ScienceDirect 9
6.3.1.3 PubMed 9
6.3.2 Páginas web de organismos oficiales 10
6.3.2.1 Organización Mundial de la Salud (OMS) 10
6.3.2.2 European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 11
6.3.2.3 Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad 11
6.3.3 Libros 12
6.3.3.1 Mosquitoes and Their Control 12
6.3.3.2 Medical and Veterinary Entomology 12
7. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA **13**
7.1 LA ENFERMEDAD DEL ZIKA 13
7.1.1 Historia 13
7.1.1.1 Orígenes 13
7.1.1.2 Emergencia 14
7.1.1.3 Casos de infección importados 18
7.1.1.3.1 Europa 18
7.1.1.3.2 América 19
7.1.1.3.3 Asia 19
7.1.1.3.4 Oceanía 20

7.1.2 Etiología 20
7.1.2.1 Cepas y relaciones filogenéticas 22
7.1.3 Epidemiología 24
7.1.3.1 Ciclo biológico y hospedadores 24
7.1.3.2 Transmisión 26
7.1.3.2.1 Transmisión por vectores 26
7.1.3.2.2 Transmisión sexual 27
7.1.3.2.3 Transmisión materno-fetal 28
7.1.3.2.4 Transmisión por transfusiones sanguíneas 29
7.1.3.3 Seroprevalencia en animales 30
7.1.4 Patogenia 30
7.1.4.1 Inmunidad cruzada entre el virus del Zika y otros arbovirus 34
7.1.5 Clínica 34
7.1.5.1 Complicaciones graves 36
7.1.5.1.1 Complicaciones neurológicas en adultos 36
7.1.5.1.2 Complicaciones neurológicas en neonatos 38
7.1.6 Diagnóstico 40
7.1.6.1 Diagnóstico clínico 40
7.1.6.2 Diagnóstico laboratorial 41
7.1.6.2.1 Detección del virus 41
7.1.6.2.1.1 Detección de antígenos 41
7.1.6.2.1.2 Cultivo 41
7.1.6.2.1.3 Técnicas moleculares 42
7.1.6.2.2 Diagnóstico serológico 44
7.1.7 Tratamiento 45
7.1.8 Prevención y control 46
7.1.9 ¿Zoonosis? 47
7.1.9.1 Seroprevalencia en humanos 48
7.2 VECTORES DEL VIRUS DEL ZIKA 50
7.2.1 Introducción 50
7.2.2 Importancia para la salud pública y animal 51
7.2.3 Taxonomía 51

7.2.4 Morfología 53
7.2.4.1 Huevos 53
7.2.4.2 Larvas 54
7.2.4.3 Pupas 56
7.2.4.4 Adultos 57
7.2.5 Ciclo biológico 62
7.2.6 Especies de interés en la enfermedad del Zika 65
7.2.6.1 Características morfológicas, distribución y ecología 67
7.2.6.1.1 Aedes (Stegomyia) aegypti (Linnaeus 1762) 68
7.2.6.1.2 Aedes (Stegomyia) albopictus (Skuse 1895) 70
7.2.7 Prevención y control 73
7.2.7.1 Protección personal 73
7.2.7.2 Gestión ambiental 74
7.2.7.3 Control químico 75
7.2.7.4 Control biológico 76
7.2.7.5 Control genético 78
7.2.7.6 Control físico 78
8. SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA ACTUAL Y PERSPECTIVAS 79
9. VALORACIÓN CRÍTICA PERSONAL 82
10. CONCLUSIONES 85
11. BIBLIOGRAFÍA 86
12. AGRADECIMIENTOS 97

1. ABREVIATURAS

CHIKV: virus chikungunya.

DENV: virus del dengue.

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control.

ELISA: ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas.

GBS: síndrome de Guillain-Barré.

NCR: región no codificada.

NS: proteína no estructural.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

WNV: virus del Nilo Occidental.

YFV: virus de la fiebre amarilla.

ZIKV: virus del Zika.

2. RESUMEN

La enfermedad del Zika es una enfermedad infecciosa de etiología vírica cuyo agente causal, perteneciente al género *Flavivirus*, fue detectado por primera vez en un mono *Rhesus* en Uganda, en el año 1947, aislándose por primera vez en humanos en 1954. El virus del Zika (ZIKV) se mantiene en la naturaleza en dos tipos de ciclos diferentes, uno selvático y otro urbano, siendo en ambos casos la única vía de transmisión demostrada la vectorial, a través de la picadura de mosquitos del género *Aedes.* Sin embargo, parece que el virus del Zika puede ser transmitido sexualmente (a través del semen) y de la madre al feto durante la gestación, y las transfusiones sanguíneas podrían ser también una potencial vía de transmisión.

De acuerdo con los conocimientos epidemiológicos sobre la enfermedad del Zika, es probable que en un futuro sea considerada una zoonosis, aunque hasta el momento su importancia clínica en los animales es prácticamente nula, radicando ésta únicamente en el ser humano, en el que provoca una enfermedad leve y asintomática en un 80% de los casos. Cuando cursa de manera sintomática se caracteriza por un cuadro relativamente inespecífico de fiebre, malestar general, conjuntivitis, mialgia, artralgia y erupciones cutáneas. Sin embargo, aunque todavía no se ha demostrado científicamente, es muy probable que el virus del Zika pueda causar complicaciones neurológicas graves en un pequeño porcentaje de las infecciones, que incluyen microcefalia en neonatos y el síndrome de Guillain-Barré en individuos adultos. Hasta el momento no existe ningún tratamiento específico ni profilaxis, por lo que su tratamiento es meramente sintomático y su prevención se basa casi exclusivamente en el control de los vectores.

En un contexto definido por la globalización, la enfermedad del Zika ha pasado de ser casi desconocida a convertirse en una importante enfermedad emergente, protagonizando una rápida expansión hasta instaurarse en prácticamente todos los continentes. La amplia distribución de sus vectores, el desconocimiento sobre la enfermedad y la coincidencia espacial y temporal de la epidemia con los Juegos Olímpicos han generado una importante situación de alarma a nivel mundial.

Palabras clave: enfermedad del Zika, enfermedad emergente, microcefalia, *Aedes*.

3. SUMMARY

Zika virus disease is an infectious disease of viral etiology whose causative agent, belonging to the *Flavivirus* genus, was first identified in a *Rhesus* monkey in Uganda, in 1947, and first isolated in humans in 1954. Zika virus is found in nature in two different transmission cycles, sylvatic and urban, and it is in both cycles a vector borne disease transmitted by the bite of mosquitoes from the *Aedes* genus. However, it seems that Zika virus can be sexually transmitted (through semen) and from mother to fetus during pregnancy, and also blood transfusions could be a potential transmission route.

According to the epidemiological knowledge about Zika virus disease, it could probably be considered a zoonosis in the future, although it currently does not have any clinical importance in animals, while in humans it produces a mild, asymptomatic illness in 80% of cases. When it courses in a symptomatic way, it is characterized by a relatively nonspecific syndrome with fever, general malaise, conjunctivitis, myalgia, arthralgia and skin rash. However, and even though it has still not been scientifically proved, it is very possible that Zika virus can cause further serious neurological problems in a small percentage of the infections, which include microcephaly in newborns and Guillain-Barré syndrome in grown-ups. Nowadays there is no treatment or prevention for Zika virus, therefore only the symptoms are treated and only vector control is used as prevention.

In a context defined by globalization, Zika virus disease has moved from being nearly unknown to becoming an important emerging disease which is spreading rapidly and settling in every continent. The wide distribution of its vectors, the lack of knowledge about the disease and spatial and temporal coincidence of the epidemy with the Olympic Games have lead to an alarming situation worldwide.

Keywords: Zika virus disease, emerging disease, microcephaly, *Aedes*.

4. INTRODUCCIÓN

En el año 1947, como resultado de un programa de monitoreo de la fiebre amarilla selvática, se aislaba por primera vez en Uganda el denominado virus del Zika (OMS, 2016a), concretamente en un mono *Rhesus*. Poco tiempo después, en enero de 1948, exactamente en el mismo lugar, se aislaba de nuevo el virus en mosquitos de la especie *Aedes africanus* (Musso y Gubler, 2016). Fueron estos dos descubrimientos los que marcaron el origen del conocimiento del ZIKV, aunque el primer aislamiento en la especie humana no se produciría hasta el año 1954.

Aunque la evolución forma parte de la naturaleza de todas las enfermedades transmisibles, ésta cobra especial importancia cuando se trata de enfermedades transmitidas por vectores, pues su expansión puede verse condicionada de manera decisiva por factores difíciles de controlar. Entre ellos cabe destacar el aumento de la población humana a nivel mundial, la globalización del comercio y del intercambio de viajeros y especialmente el cambio climático. Teniendo en cuenta su estrecha relación, no resulta extraño observar que estos factores han determinado la evolución del virus del Zika tal y como ocurrió anteriormente con el virus del dengue (DENV) (Chen y Vasilakis, 2011).

A pesar de su descubrimiento, el ZIKV se mantendría aparentemente oculto durante mucho tiempo, representando el ejemplo ideal de cómo una enfermedad inicialmente poco importante puede transformarse en un riesgo para la salud pública mundial. Prueba de esta evolución es el mayor interés por investigar sobre esta enfermedad, que ha pasado de ser prácticamente desconocida a mantener en alerta a las autoridades sanitarias más importantes del mundo. Así, desde el año 1954, en el cual se describió la primera infección en la especie humana, hasta abril del año 2007, tan solo fueron reportados 14 casos en humanos (Faye et al., 2014). Sin embargo, fue en esta última fecha cuando el virus del Zika mostró su verdadera importancia como enfermedad emergente, desencadenando varios brotes de importancia en diversas islas del Pacífico.

Durante más de medio siglo la enfermedad había sido infravalorada y muy probablemente confundida con otras enfermedades de características similares, e

incluso los sucesivos brotes a partir del año 2007 no fueron suficientes para alertar a la población mundial. Así, la entrada del virus en América en el año 2015 ha sido la que ha marcado un antes y un después en la historia de esta enfermedad. La emergencia desencadenada en este continente no es en absoluto desmedida si se tiene en cuenta que desde su entrada hasta el 15 de junio de 2016 se ha reportado la transmisión autóctona del virus en 39 países o territorios de toda América (OMS, 2016b), incluidas algunas islas del Caribe. No obstante, aunque este brote ha atraído toda la atención, cabe destacar que la emergencia de esta enfermedad se manifiesta también en otras regiones del mundo, como es el caso de Cabo Verde, donde solo entre octubre de 2015 y el 31 de enero de 2016 han sido reportados 7.258 casos sospechosos de infección por el ZIKV (OMS, 2016c).

A diferencia de otras enfermedades clásicas transmitidas por vectores, como el dengue o la malaria, la enfermedad por el virus del Zika no es potencialmente mortal, pues en la mayor parte de los casos es asintomática o cursa con un cuadro leve de fiebre, malestar general, erupciones cutáneas y dolor muscular y articular. El verdadero motivo por el cual esta enfermedad mantiene en alerta a gran parte de los países del mundo, incluyendo las regiones libres del virus, son sus posibles complicaciones neurológicas y autoinmunitarias, tal y como han notificado las autoridades sanitarias de la Polinesia Francesa y de Brasil durante sus correspondientes brotes (OMS, 2016a). Aunque todavía no se ha confirmado científicamente, diversos fenómenos observados revelan casi con total seguridad esta asociación de causalidad.

Ante el creciente número de casos de microcefalia y del síndrome de Guillain-Barré (GBS) en determinados territorios, y su más que probable relación con el ZIKV, el 1 de febrero de 2016 se convoca la primera reunión del Comité de Emergencia sobre el virus del Zika, que tiene como resultado la declaración por parte de la OMS (Organización Mundial de la Salud) como una emergencia de Salud Pública de importancia internacional (OMS, 2016d).

La prevención de esta enfermedad se basa fundamentalmente en el control de los vectores, aunque no exclusivamente, dado que también parece posible la transmisión del virus por vía sexual. Sin embargo, es evidente que los esfuerzos deben centrarse

especialmente en la vigilancia de los vectores, pues la expansión geográfica del virus del Zika está condicionada por la presencia de los mismos. Son numerosas las especies de mosquitos en las que se ha aislado este virus, principalmente del género *Aedes*, lo cual no implica que todas ellas sean vectores del mismo, pues para poder afirmarlo es necesario comprobar la capacidad de cada una de ellas para transmitirlo (Musso y Gubler, 2016). Por tanto, para que los planes de control de los vectores sean eficaces, es necesario conocer previamente qué especies pueden actuar como vectores potenciales del virus. El hecho de que *Aedes albopictus*, especie invasiva presente en todos los continentes, sea probablemente un vector potencial del ZIKV, mantiene en alerta a un gran número de países, algunos donde ya se ha establecido y otros susceptibles de su introducción.

En este contexto, teniendo en cuenta el riesgo inminente de propagación del virus, junto con sus potenciales complicaciones graves, es esencial proseguir con las investigaciones en todas las áreas que atañen a la enfermedad, considerando el desarrollo de programas de prevención eficaces como uno de los objetivos primordiales.

5. OBJETIVOS

En el presente trabajo, los principales objetivos que se han establecido son:

- Recopilar y plasmar la información más actualizada sobre la enfermedad del Zika, tratando cada uno de los aspectos que la definen (historia, etiología, epidemiología, patogenia, clínica, diagnóstico, tratamiento, prevención y control), y sobre sus vectores, incluyendo especialmente las características biológicas y ecológicas de las especies que intervienen en la epidemiología de la enfermedad.

- Analizar y aclarar determinados aspectos aún dudosos de la enfermedad, consultando para ello una gran variedad de opiniones de científicos expertos con el fin de extraer conclusiones objetivas y con fundamento.

- Determinar qué factores, relacionados tanto con el virus como con sus vectores y el medio ambiente, están implicados en mayor medida en la rápida expansión del virus del Zika en los últimos años.

- Conocer la situación epidemiológica actual y evaluar el riesgo real de propagación del virus del Zika hacia nuevos territorios, considerando la influencia del cambio climático y prestando especial atención a Europa.

- Valorar específicamente el riesgo que implica para la salud pública mundial la celebración de los Juegos Olímpicos y Paralímpicos de Río de Janeiro 2016.

6. METODOLOGÍA

6.1 DISEÑO

La redacción de este trabajo se ha llevado a cabo mediante la revisión de la bibliografía científica disponible sobre la enfermedad y sus vectores, consultando para ello una amplia variedad de fuentes de información, incluyendo revistas científicas, páginas web de diversa índole y libros, centrando principalmente la búsqueda en artículos y páginas web de entidades de carácter internacional.

6.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Inicialmente, la recopilación de la información se ha llevado a cabo mediante dos procesos de búsqueda independientes. En un primer momento se ha realizado la revisión sobre la enfermedad, seleccionando los contenidos más importantes de cada fuente consultada. A continuación, siguiendo la misma metodología, se ha procedido a la descripción de las características más importantes de los vectores. Finalmente, relacionando los contenidos de estos dos apartados y recopilando la información más actualizada, se ha realizado un análisis de la situación epidemiológica actual y de las perspectivas de futuro en relación con la enfermedad del Zika.

6.3 FUENTES DE INFORMACIÓN UTILIZADAS

6.3.1 Bases de datos

6.3.1.1 Scopus

Scopus (*Figura 1*), perteneciente a la editorial Elsevier, es la mayor base de datos de resúmenes y citas de la literatura científica revisada por pares, incorporando además búsquedas de otras páginas web científicas y bases de datos de patentes, basándose en el motor de búsqueda Scirus, creado por la misma entidad.

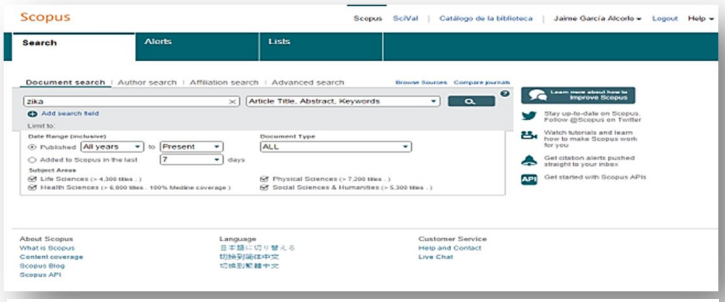

Figura 1_ Página web de Scopus (Tomada y modificada de: Scopus, 2016).

Scopus incluye una amplia variedad de revistas científicas, libros y actas de congresos relacionados con múltiples disciplinas, como las ciencias sociales, la tecnología o la medicina. La posibilidad de acceder *online* por parte de sus suscriptores, su actualización diaria, la recopilación de la bibliografía científica más importante y las opciones de configuración y búsqueda son algunos de los factores que la convierten en la base de datos más importante del mundo.

6.3.1.2 ScienceDirect

ScienceDirect (***Figura 2***) es una plataforma *online* de la editorial Elsevier que permite, mediante suscripción, el acceso a una amplia base de datos de bibliografía científica y médica, aportando textos completos de publicaciones autorizadas, constituyéndose como una fuente de información muy importante para profesionales de la salud y de la información, investigadores, profesores e incluso estudiantes.

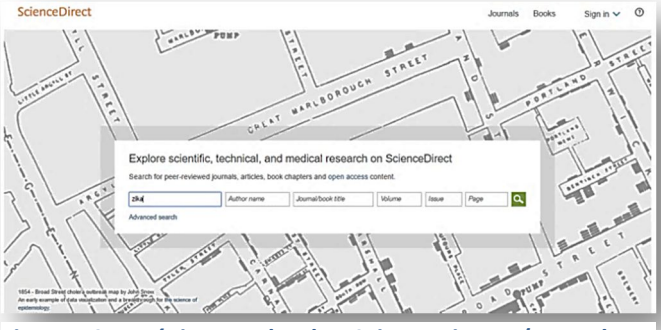

Figura 2_ Página web de ScienceDirect (Tomada y modificada de: ScienceDirect, 2016).

6.3.1.3 PubMed

PubMed (***Figura 3***) es un motor de búsqueda de acceso libre desarrollado y mantenido por el Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI), que forma parte de la Biblioteca Nacional de Medicina (NLM), que es, a su vez, una rama de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) de Estados Unidos. Este buscador proporciona acceso a más de 25 millones de citas de la literatura biomédica de MEDLINE, posiblemente la mayor base de datos de bibliografía médica, así como a revistas científicas, libros y otras páginas web adicionales de interés. Además, sus citas y resúmenes abarcan otros campos diferentes a la biomedicina, como son las ciencias químicas o la bioingeniería.

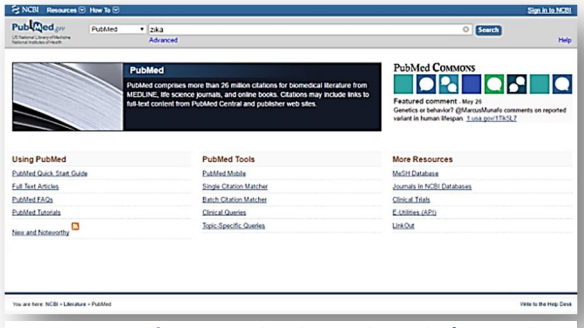

Figura 3_ Página web de PubMed (Tomada y modificada de: PubMed, 2016).

6.3.2 Páginas web de organismos oficiales

6.3.2.1 Organización Mundial de la Salud (OMS)

La OMS (*Figura 4*) es un organismo intergubernamental especializado de la Organización de las Naciones Unidas (ONU), fundado en el año 1948 y cuyo objetivo principal es alcanzar el mayor grado de salud para todos los pueblos, considerando que éste es un derecho fundamental de todo ser humano, independientemente de su condición. La OMS está constituida por 192 Estados Miembros y 2 Miembros Asociados, integrando un total de 150 oficinas de país, 6 oficinas regionales y una sede central ubicada en Ginebra, Suiza. En ellas trabajan más de 7.000 personas de más de 150 países, que proporcionan el carácter internacional y el multilingüismo que caracterizan a la OMS, en un intento de que la información sanitaria sea accesible para todas las personas que la requieran. Los expertos de la OMS elaboran directrices y normas sanitarias, participando en el abordaje de cuestiones de salud pública, especialmente en situaciones de crisis. La promoción de las investigaciones sanitarias y la prestación de asistencia a los países menos avanzados son también actividades básicas de la Organización Mundial de la Salud.

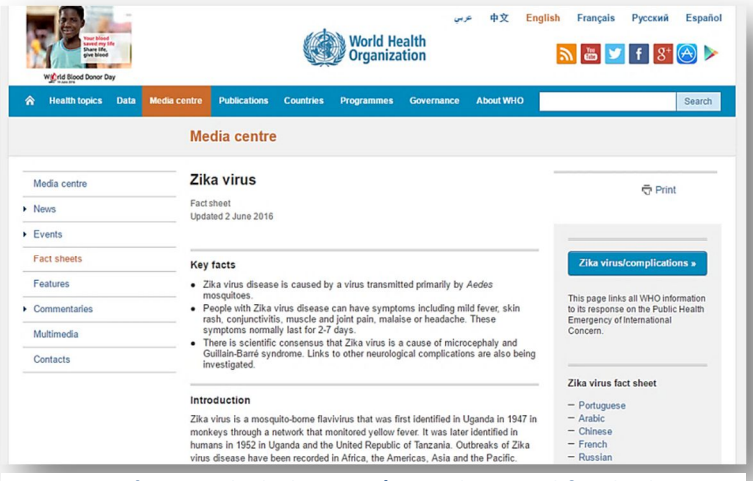

Figura 4_ Página web de la OMS (Tomada y modificada de: OMS, 2016a).

Las principales aportaciones de esta fuente de información al presente trabajo han sido los informes epidemiológicos emitidos semanalmente por la OMS, que han permitido reflejar la situación de la enfermedad del Zika con la máxima actualidad.

6.3.2.2 European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)

El ECDC (*Figura 5*) es una agencia de la Unión Europea establecida en el año 2005 y ubicada en Estocolmo, Suecia. Su objetivo es reforzar las defensas de Europa frente a las enfermedades infecciosas, encargándose de identificar, evaluar y comunicar las amenazas emergentes de la actualidad que representan las enfermedades infecciosas. Para ello, el ECDC analiza e interpreta los datos de los países de la Unión Europea y proporciona asesoramiento científico a gobiernos e instituciones, combinando los conocimientos sanitarios de todos los expertos de Europa y emitiendo dictámenes y recomendaciones de rigor científico acerca del riesgo que implican determinadas enfermedades emergentes. En colaboración con los organismos sanitarios de este continente, el ECDC pretende crear sistemas de vigilancia y alerta temprana, y sus publicaciones aportan a la población información relevante sobre la actualidad de las enfermedades infecciosas en Europa.

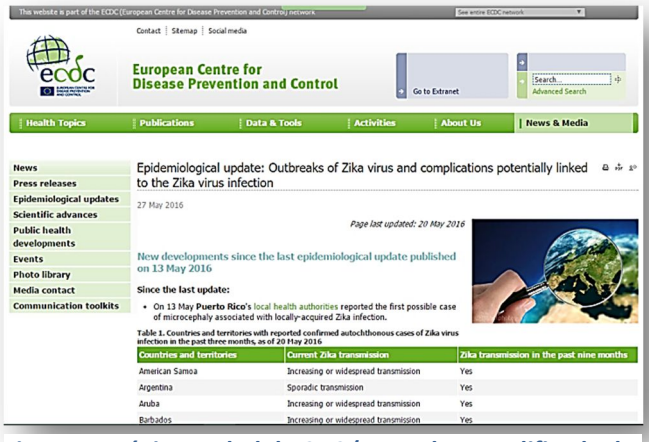

Figura 5_ Página web del ECDC (Tomada y modificada de: ECDC, 2016a).

Los informes de evaluación del riesgo y de actualización epidemiológica han garantizado la inclusión en este trabajo de información epidemiológica muy importante sobre la enfermedad del Zika, así como la obtención de mapas relativos a su distribución mundial y a la de sus vectores en el continente europeo.

6.3.2.3 Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

El Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad de España (*Figura 6*) es el actual departamento ministerial encargado de la propuesta y ejecución de la política del Gobierno en materia de salud, entre otros muchos aspectos. En este ámbito, sus funciones son la planificación y asistencia sanitaria y el ejercicio de las competencias de la Administración General del Estado para garantizar el derecho a la protección de la salud de todos los ciudadanos.

La consulta de esta página web ha permitido plasmar la información epidemiológica oficial relativa a España, incluyendo los últimos casos confirmados de la enfermedad.

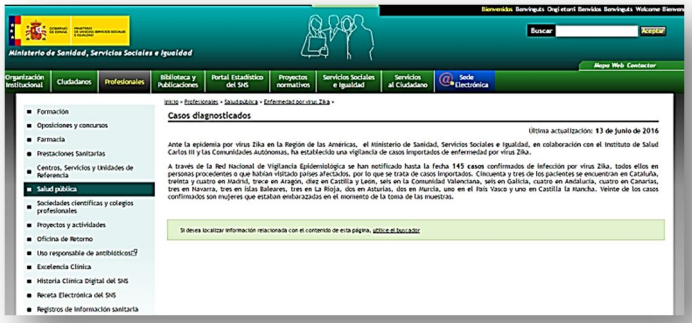

Figura 6_ Página web del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (Tomada y modificada de: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2016).

6.3.3 Libros

6.3.3.1 Mosquitoes and Their Control

"Mosquitoes and Their Control" (*Figura 7*) es un libro que recoge abundante información sobre sistemática, morfología, distribución, ecología, técnicas de investigación y control y otros aspectos fundamentales relacionados con los mosquitos y con las enfermedades que éstos transmiten. La importancia de este libro en la realización de la revisión bibliográfica sobre los vectores ha sido capital, puesto que gran parte de la información sobre diferentes aspectos de los mosquitos, principalmente de su morfología y control, ha sido consultada en él.

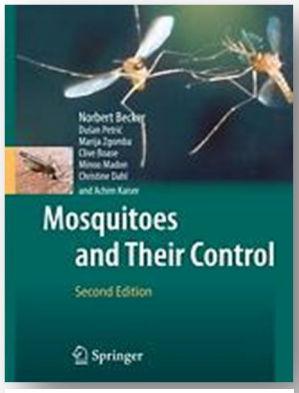

Figura 7_ Portada de "Mosquitoes and Their Control".

6.3.3.2 Medical and Veterinary Entomology

El libro "Medical and Veterinary Entomology" (*Figura 8*) es una amplia fuente de información sobre la importancia médica y veterinaria de los insectos y artrópodos. Incluye una revisión sobre las características taxonómicas, morfológicas y ecológicas de diferentes grupos de vectores, así como información sobre su prevención y control, entre otros aspectos. La descripción de las características taxonómicas y morfológicas de la familia Culicidae y de los mecanismos de control de los mosquitos representa la principal utilidad de este libro.

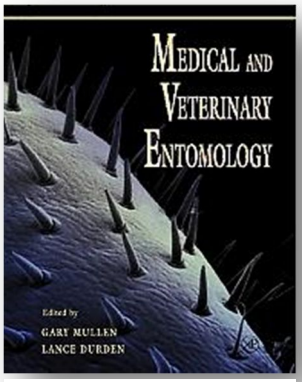

Figura 8_ Portada de "Medical and Veterinary Entomology".

7. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

7.1 LA ENFERMEDAD DEL ZIKA

7.1.1 Historia

7.1.1.1 Orígenes

La historia del virus del Zika y la de otros muchos arbovirus presentan un aspecto en común, pues su descubrimiento tuvo lugar secundariamente a una serie de estudios patrocinados por la Fundación Rockefeller, cuyo objetivo era conocer el vector responsable del ciclo de la fiebre amarilla selvática (Dick et al., 1952). Tal acontecimiento sucedió en Uganda en abril del año 1947, concretamente en un lugar conocido como el Bosque Zika, motivo por el cual se bautizaría a este virus como el virus del Zika. En ese momento, seis plataformas centinelas con monos *Rhesus* enjaulados en su interior fueron colocadas en el bosque, lo que permitiría unos días más tarde aislar el virus en la sangre de uno de los monos, que había sido tomada por presentar éste una temperatura de 39,7 °C. Esta cepa fue denominada "cepa 766" en relación al mono *Rhesus* 766 del que se había aislado (Musso y Gubler, 2016).

Cuando aún no había transcurrido un año desde su descubrimiento, en enero de 1948, se avanzaba un paso más en el conocimiento del ZIKV. En una recogida de mosquitos de la especie *Aedes africanus*, cuyo fin era también aislar el virus de la fiebre amarilla (YFV), fue aislada una nueva cepa del virus del Zika, a la que se asignaría el nombre de "cepa E/1", pues el grupo de mosquitos del que se había aislado constituía el lote "E/1/48" (Dick et al., 1952).

Estos dos aislamientos fueron realizados a partir de la inoculación intracerebral a ratones albinos suizos de muestras que contenían el virus, en el primer caso suero procedente del mono febril y en el segundo caso un homogeneizado de los mosquitos (Saiz et al., 2016).

Finalmente, una última cepa fue aislada en ratones a los que se había inoculado sangre de un mono *Rhesus* (788), que a su vez había sido inoculado previamente con un

filtrado de los mismos mosquitos de los que se había aislado la cepa E/1. A esta cepa se la designó como “cepa 788”.

El primer aislamiento del ZIKV en la especie humana tuvo lugar en el año 1954, en una niña nigeriana de 10 años de edad (Macnamara, 1954). Por otra parte, el virus del Zika fue aislado por primera vez fuera de África en mosquitos de la especie *Aedes aegypti*, concretamente en Malasia en el año 1969 (Musso y Gubler, 2016).

7.1.1.2 Emergencia

Tras un largo período de tiempo de relativa inactividad, el estallido de un brote en abril del año 2007 marcaba el comienzo de la enfermedad del Zika como enfermedad emergente. El brote sucedía concretamente en el estado de Yap, uno de los cuatro estados que conforman los Estados Federados de Micronesia, que comprenden un amplio conjunto de islas situadas en el Pacífico Oeste, cuando médicos locales informaron de un brote de una enfermedad similar al dengue. Rápidamente, se despertaron las sospechas de un nuevo brote de fiebre del dengue, que ya había estado presente varios años antes, aunque los médicos señalaban ciertas diferencias respecto a ésta, pues determinados pacientes no solo padecían erupciones y artralgia, sino también conjuntivitis. Ante esta situación, se tomaron muestras de sangre de 71 pacientes, detectando ARN del ZIKV en 10 de ellas. Las estimaciones apuntaban que aproximadamente un 72,6% de los residentes mayores de 3 años estaban infectados con el virus del Zika. La duración de este brote fue de unos 3 meses y su origen es, hasta la fecha, desconocido, aunque la principal hipótesis es que su entrada se produjera a partir de una persona infectada procedente de Filipinas, debido a que se conocía la existencia de infecciones en humanos en este país y a que son frecuentes los viajes entre ambos territorios. Este brote supuso un gran cambio en la historia de la enfermedad del Zika, puesto que representaba la primera detección del virus fuera de África y Asia y el primer brote conocido de considerable magnitud (Musso y Gubler, 2016).

El siguiente brote de la enfermedad del Zika tuvo lugar en octubre del año 2013, en la Polinesia Francesa, cuando los miembros de una misma familia comenzaron a padecer los síntomas típicos del dengue, con artralgia, dolor de cabeza, erupciones y una fiebre

leve, entre otros. Dos de ellos presentaban también conjuntivitis. Hasta el año 2013, el virus del dengue era el único arbovirus detectado en la Polinesia Francesa, territorio francés compuesto por varios grupos de islas localizadas al sur del océano Pacífico. No obstante, considerando que el virus del Zika ya había estado presente en otras islas del Pacífico, se utilizó una RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa) específica para detectar la presencia del DNV, el virus chikungunya (CHIKV), el virus del Nilo Occidental (WNV) y el ZIKV, pero los resultados fueron confusos, aunque dos semanas después se confirmó la infección por el ZIKV en un paciente con síntomas similares (Musso y Gubler, 2016). Se estima que a lo largo del brote se produjeron más de 28.000 casos sospechosos de la enfermedad del Zika, lo que representa un 11,5% de la población (ECDC, 2014). No obstante, muchos eran asintomáticos y una mayoría no solicitó atención médica, por lo que no se conoce la cifra real de infecciones. Cabe destacar que en este brote, que duró unas 21 semanas, se produjeron graves complicaciones neurológicas en un pequeño porcentaje de los casos (Musso y Gubler, 2016). Su origen es aún desconocido, aunque los estudios filogenéticos indican que la cepa responsable estaba estrechamente relacionada con las cepas aisladas en el estado de Yap en 2007 y en Camboya en 2010 (Musso et al., 2014).

La presencia del ZIKV en la Polinesia Francesa tendría consecuencias sobre otras islas del Pacífico, pues en noviembre del año 2013 se confirmaban los primeros casos importados en Nueva Caledonia, un archipiélago francés situado también al sur del océano Pacífico, lo que presagiaba la introducción del ZIKV poco tiempo después, concretamente en enero de 2014, cuando fueron reportados los primeros casos de infección autóctona (Dupont-Rouzeyrol et al., 2015). Hasta este momento, solo el DENV y el CHIKV estaban presentes en este territorio. En febrero de 2014 fue declarado el brote por las correspondientes autoridades sanitarias, que se extendería durante 29 semanas y produciría un total de 1.400 casos confirmados, lo cual representaba un 0,8% de la población. Además, una particularidad importante tuvo lugar en este brote, pues se reportaron dos casos de coinfección del ZIKV y el DENV (Musso y Gubler, 2016).

Simultáneamente, en enero de 2014, se producía en Isla de Pascua (isla chilena situada también en el océano Pacífico) la primera infección autóctona (Musso y Gubler, 2016).

De 89 muestras analizadas mediante RT-PCR entre enero y mayo de 2014, procedentes de pacientes aparentemente infectados por el ZIKV, 51 fueron positivas al mismo. Además, los estudios genéticos realizados indicaban que la cepa implicada en este brote presentaba gran similitud con la cepa identificada en la Polinesia Francesa, lo que parecía revelar que el brote de Isla de Pascua tenía su origen en ese territorio (Tognarelli et al., 2016).

En marzo de 2014 se declaraba un nuevo brote en otro archipiélago situado en el Pacífico Sur, las Islas Cook. Al igual que ocurrió en el brote de Nueva Caledonia, el primer caso fue importado por un viajero procedente de la Polinesia Francesa. Sin embargo, la magnitud del brote fue notablemente menor, con 905 casos sospechosos de infección por el ZIKV, de los cuales solo 49 fueron confirmados (Musso y Gubler, 2016).

La expansión del ZIKV por el Pacífico continuaría en el año 2015, cuando se declararon brotes en Vanuatu, las Islas Salomón, Samoa y Fiyi. Respecto al brote de Vanuatu, la información disponible es muy limitada, pues aunque fueron reportados casos de infección por el ZIKV después de sufrir un ciclón tropical, el número de casos no fue especificado. Exactamente lo mismo ocurre con los brotes de Samoa y Fiyi, donde tampoco se conoce el número de casos reportados. En las Islas Salomón, las primeras infecciones por el ZIKV se confirmaban en marzo. Cabe destacar que en todos estos países el DENV es endémico, por lo que fácilmente la transmisión del ZIKV puede tener lugar sin que sea detectada, debido a la similitud de los síntomas que provocan (Musso y Gubler, 2016).

Tras los sucesivos brotes en numerosas islas del Pacífico, el virus del Zika daba un paso más en su distribución geográfica, instaurándose por primera vez en su historia en el continente americano. A partir del mes de febrero de 2015, en el noreste de Brasil, miles de personas comenzaron a padecer una enfermedad exantemática. Por otro lado, en marzo, como resultado de una toma de muestras de suero realizada a 24 pacientes que aparentemente sufrían una enfermedad vírica aguda, se lograba identificar mediante RT-PCR la presencia del ZIKV en 7 de ellos. Los estudios genéticos realizados revelaron que la cepa del ZIKV implicada pertenecía al linaje asiático y que

presentaba una gran similitud con la cepa aislada en la Polinesia Francesa (ECDC, 2016b). El 15 de mayo se confirmaba el primer caso de infección autóctona en un paciente de Bahía (Brasil), a partir del cual comenzarían a notificarse numerosas infecciones en muchas regiones del país. A finales del año 2015 se había detectado la transmisión autóctona del ZIKV en 18 estados, estimándose entre 440.000 y 1.300.000 casos sospechosos (Musso y Gubler, 2016).

Dos hipótesis han sido planteadas acerca de la introducción del ZIKV en Brasil. En primer lugar se sugirió que el origen estaba en la celebración de la Copa Mundial de Fútbol de 2014, pero esta teoría no tenía un gran fundamento, pues los países del Pacífico, donde se estaban concentrando los brotes de la enfermedad en ese momento, no participaron en este evento deportivo. Por ello, y en concordancia con los resultados obtenidos en determinados estudios filogenéticos, lo más probable es que el virus del Zika se introdujera en Brasil en agosto de 2014, cuando tenía lugar en Río de Janeiro un campeonato internacional de carreras de canoas, en el que participaban cuatro países del Pacífico donde el ZIKV estaba presente, concretamente la Polinesia Francesa, Nueva Caledonia, las Islas Cook e Isla de Pascua (Musso, 2015).

Una vez establecido en Brasil, la diseminación del ZIKV por otras regiones de América era solo cuestión de tiempo. Así, tan solo unos meses después de la confirmación de la primera infección autóctona, en octubre de 2015, se notificaron infecciones en diversos estados de Colombia. Al finalizar el año, la circulación autóctona del virus era ya una realidad en 12 países más del continente americano y de las islas del Caribe.

Tras la invasión de las islas del Pacífico y posteriormente de América, el ZIKV seguiría protagonizando acontecimientos relevantes. Hasta el momento, este virus solo había provocado algunas infecciones esporádicas en África. Sin embargo, en noviembre de 2015, la cepa del ZIKV responsable de las epidemias comentadas anteriormente y perteneciente al linaje asiático, fue introducida de nuevo en su continente originario, posiblemente a partir de turistas brasileños, pues el brote aparecía en Cabo Verde, donde éstos pasan frecuentemente sus vacaciones (Musso y Gubler, 2016).

7.1.1.3 Casos de infección importados

7.1.1.3.1 Europa

El primer caso importado de la enfermedad del Zika en Europa se registró en un turista alemán en el año 2013, cuya infección se había producido en Tailandia. Otros casos reportados en Alemania ocurrieron en los años 2014 y 2015, importados en este caso desde Malasia y Haití, respectivamente. La presencia de vectores competentes no es importante en este país, pues *Aedes aegypti* no está presente y *Aedes albopictus* tiene una distribución limitada, aunque su presencia implica siempre cierto riesgo.

En Francia son 3 los casos importados desde la Polinesia Francesa, el primero de ellos en noviembre del año 2013. La especie *Aedes aegypti* tampoco se ha hallado en Francia, pero sí *Aedes albopictus*, que fue detectado por primera vez en 2004, encontrándose en la actualidad totalmente establecido en la zona sur del país, donde ya ha sido protagonista por causar infecciones autóctonas por el DENV y el CHIKV. La circulación actual del ZIKV en ciertas islas francesas del Caribe implica un elevado riesgo de expansión del virus en el país si éste es introducido por viajeros durante los meses de verano, en los que *Aedes albopictus* podría intervenir.

En Italia se han notificado también un total de 3 casos importados, dos procedentes de la Polinesia Francesa en enero de 2014 y otro de Brasil en marzo de 2015. Éste es el país con mayor riesgo de toda Europa, pues *Aedes albopictus* está totalmente establecido en prácticamente todo el territorio. Esta especie fue detectada por primera vez en Italia en el año 1990 y desde entonces ha sido responsable de determinados brotes producidos por otros arbovirus.

España constituye también uno de los países europeos con más riesgo, debido a la presencia de *Aedes albopictus* en ciertas regiones, especialmente en toda la costa Mediterránea, donde se encuentra plenamente establecido (Musso y Gubler, 2016). Hasta la fecha, 154 casos confirmados de infección por el virus del Zika han sido notificados a través de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, todos ellos en personas procedentes de países afectados o bien en turistas que habían viajado a dichos lugares. De todos ellos, 55 pacientes se encuentran en Cataluña, 38 en Madrid, 13 en Aragón, 10 en Castilla y León, 6 en la Comunidad Valenciana, 6 en Galicia, 5 en

Andalucía, 4 en las Islas Canarias, 4 en Navarra, 3 en las Islas Baleares, 3 en La Rioja, 2 en Asturias, 2 en Murcia, 2 en País Vasco y 1 en Castilla-La Mancha. Además, 20 de los pacientes son mujeres que estaban embarazadas en el momento de la toma de muestras (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2016).

Cabe destacar la particular situación de riesgo que existe en determinados territorios europeos de ultramar, caracterizados por un clima tropical o subtropical que permite la presencia estable de diversas especies del género *Aedes*, especialmente *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*. Esta idea se ve reforzada si se tiene en cuenta la presencia endémica del DENV y del CHIKV en muchos de ellos. Otros múltiples países europeos han reportado casos importados de la enfermedad del Zika, entre ellos Dinamarca, Finlandia, Austria, Suiza, Irlanda, Suecia, Inglaterra y Portugal (Musso y Gubler, 2016).

7.1.1.3.2 América

En el año 2007 se diagnosticó en Estados Unidos la infección por el ZIKV en un médico voluntario que había viajado al estado de Yap en pleno desarrollo del brote. Otros dos científicos desarrollaron la enfermedad en Estados Unidos después de participar en un proyecto relacionado con mosquitos en Senegal, concretamente en agosto de 2008, al que se unen múltiples casos posteriores en diferentes estados del país. En algunos de ellos, como Texas o Florida, el riesgo de transmisión es elevado, debido a la presencia conjunta de los vectores *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*.

La infección de un turista canadiense que regresaba de Tailandia fue reportada en 2013. En Chile, por su parte, se ha registrado un caso importado de Colombia en diciembre de 2015, pero ninguno de Isla de Pascua (Musso y Gubler, 2016).

7.1.1.3.3 Asia

Un caso detectado mediante diagnóstico serológico en un turista que regresaba de Tailandia y otros dos casos importados de la Polinesia Francesa constituyen los casos reportados en Japón, aunque el primero de ellos no fue confirmado y podría deberse a una reacción cruzada con el DENV. El riesgo de sufrir brotes por el ZIKV es notable en muchos países de Asia, en los que éste es endémico (Musso y Gubler, 2016).

7.1.1.3.4 Oceanía

En Nueva Zelanda se han reportado un total de 45 infecciones por el ZIKV a lo largo del año 2014, de las cuales 43 tenían su origen en viajes a las Islas Cook, donde se estaba desarrollando un brote. Otro caso importado de Vanuatu fue también reportado. En este país no se han detectado nunca infecciones autóctonas por arbovirus en humanos y además no son endémicos ni *Aedes albopictus* ni *Aedes aegypti*. Sin embargo, existe la posibilidad de que *Aedes notoscriptus* pueda actuar como vector del ZIKV, pues es un vector competente del CHIKV y también, al menos experimentalmente, del DENV.

Respecto a Australia, se han reportado casos de infección en los años 2013 y 2015, importados de Indonesia, y también de las Islas Cook en 2014. Una particularidad es que uno de los pacientes enfermos que regresaban de Indonesia fue diagnosticado de la enfermedad del Zika aproximadamente una semana después de sufrir la mordedura de un mono, pero no está claro el modo en que se produjo la transmisión del ZIKV, pues también había estado ampliamente expuesto a mosquitos. Otros 12 casos fueron reportados en junio de 2014. Existe cierta preocupación en este país por la posibilidad de que *Aedes albopictus*, detectado en el estrecho de Torres, alcance el territorio continental australiano (Musso y Gubler, 2016).

7.1.2 Etiología

El virus del Zika, agente etiológico de la enfermedad del Zika, se clasifica dentro del género *Flavivirus*, perteneciente a la familia Flaviviridae, la cual se encuentra dentro de un grupo de familias que no se han asignado a ningún orden (International Committee on Taxonomy of Viruses, 2016). Por otra parte, el ZIKV, al igual que otras especies de la familia Flaviviridae, se engloba dentro de los denominados “arbovirus”, nombre que proviene de la contracción de los términos en inglés “arthropod-borne virus” (Musso y Gubler, 2016). Éste es un concepto epidemiológico y representa a un conjunto de virus que son transmitidos biológicamente (lo que implica la multiplicación en el vector) por artrópodos a animales vertebrados y que son mantenidos en la naturaleza principalmente en un ciclo artrópodo-vertebrado-artrópodo, o al menos de forma importante (OMS, 1967).

La familia Flaviviridae está compuesta por 4 géneros y un total de 60 especies de virus. Éstos son los géneros *Flavivirus* (con 53 especies), *Hepacivirus* (con una única especie), *Pegivirus* (con 2 especies) y *Pestivirus* (con 4 especies) (International Committee on Taxonomy of Viruses, 2016). Muchos de estos agentes han causado importantes enfermedades en humanos desde hace siglos, como es el caso de la fiebre amarilla, que representa la primera asociación entre los flavivirus y los artrópodos.

El género *Flavivirus* se clasifica actualmente en grupos, especies y clados, incluyendo 53 especies de virus que se dividen en 3 grupos: virus transmitidos por mosquitos, virus transmitidos por garrapatas y virus que no tienen ningún vector conocido (Musso y Gubler, 2016). De todas ellas, solo 14 especies pertenecen a este último grupo, mientras que las otras 39 especies son transmitidas por artrópodos (Schweitzer et al., 2009). El virus del Zika se clasifica concretamente en el clado X del grupo de virus transmitidos por mosquitos, junto con el virus Spondweni (Kuno et al., 1998).

Los virus pertenecientes a la familia Flaviviridae son virus esféricos, de 40 a 60 nanómetros de diámetro, y contienen un genoma ARN monocatenario de polaridad positiva y una longitud aproximada de 11 a 12 kilobases, rodeado por una nucleocápside icosaédrica que está contenida en una envuelta lipídica. Dicha envuelta deriva de la membrana de la célula huésped y está compuesta por dos proteínas principales derivadas del virus: proteína E y proteína M. La proteína E es una hemaglutinina viral que constituye el objetivo principal de la respuesta inmune del hospedador; por su parte, la proteína M actúa como factor estabilizador para proteger a la proteína E (Schweitzer et al., 2009). El genoma del ZIKV (***Figura 9***) contiene un único marco abierto de lectura que codifica una poliproteína de unos 3400 aminoácidos, la cual se escinde en 3 proteínas estructurales (E: envuelta; C: cápside; y PrM/M: premembrana/membrana) y 7 proteínas no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B Y NS5). Además, el genoma se encuentra flanqueado por dos regiones no codificadas (NCR) (NCR59 y NCR 39) situadas en los extremos 5´y 3´, con una estructura cap en el extremo 5´, pero sin cola poli (A) en el extremo 3´ (del Ángel, 2006). Esta estructura básica del genoma es compartida por todas las cepas del ZIKV, aunque existen diferencias en la longitud y en la secuencia de nucleótidos entre ellas, e

incluso dentro de la cepa MR 766 en función de los pases realizados (Lanciotti et al., 2008).

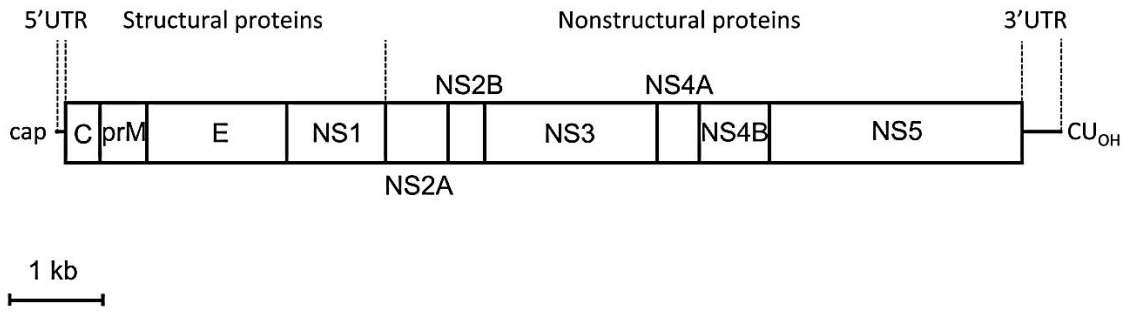

Figura 9_ Esquema de la organización del genoma del virus del Zika (Tomada y modificada de: Saiz et al., 2016).

Respecto a la función de las proteínas virales, las tres proteínas estructurales participan en la composición de los viriones, desempeñando cada una de ellas funciones específicas. La proteína C se asocia con el ARN del genoma del virus para formar el núcleo de los viriones. La proteína E actúa como mediadora en la unión con el receptor del virus en la célula y además promueve la fusión de los viriones con la membrana endosomal de la célula diana durante el proceso de entrada del virus. En cuanto a la proteína prM, se encarga de evitar la fusión prematura de las partículas virales antes de que sean liberadas de la célula hospedadora, y su división en la proteína M promueve la maduración de dichas partículas.

Aunque no se conoce la función específica de las proteínas no estructurales, es posible que algunas de sus funciones sean similares a las que desempeñan en otros flavivirus, como por ejemplo la inducción de la reorganización de la membrana asociada a la replicación por parte de la proteína NS4A o la regulación de la replicación del ARN y la formación del virus por la proteína NS2A. Por su parte, la proteína NS5 es la ARN polimerasa dependiente del ARN viral encargada de la replicación del genoma. Un mayor conocimiento de sus funciones podría tener repercusiones importantes en el desarrollo de nuevas estrategias de lucha contra el ZIKV (Saiz et al., 2016).

7.1.2.1 Cepas y relaciones filogenéticas

Después de llevar a cabo el primer estudio filogenético sobre el ZIKV, tras el brote de Yap en 2007, Lanciotti et al. (2008) revelaron la existencia de 3 linajes diferentes del ZIKV: el linaje del este de África, representado por el prototipo de Uganda (cepa MR

766); el linaje del oeste de África, representado por la cepa de Senegal; y finalmente el linaje de Asia, representado por la cepa causante del brote de Yap en 2007. Aunque hasta la actualidad no se conoce la forma en que el ZIKV se expandió desde Asia hasta el Pacífico, los datos filogenéticos sugieren la posibilidad de que los mosquitos fueran arrastrados por el viento a través del océano, a lo largo de miles de kilómetros, aunque debido a las enormes distancias parece más probable que el virus del Zika fuera introducido por turistas o a partir de actividades comerciales que tenían su origen en regiones asiáticas donde el ZIKV era endémico (Slavov et al., 2016).

Posteriormente, Faye et al. (2014) secuenciaron los genes que codifican las proteínas E y NS5 de 43 cepas del ZIKV que habían sido aisladas entre 1947 y 2007 en África, Asia y Oceanía. Este nuevo estudio filogenético proponía la existencia de dos linajes, el africano y el asiático (*Figura 10*), así como la clasificación de las cepas africanas en dos grupos: un grupo representado por la cepa prototipo MR 766 aislada en Uganda y otro grupo representado por la cepa de Nigeria. Por otro lado se encontraría el linaje asiático, constituido por las cepas de Malasia y Micronesia (2007), y originado en torno al año 1940 a partir de la migración del ZIKV a este continente.

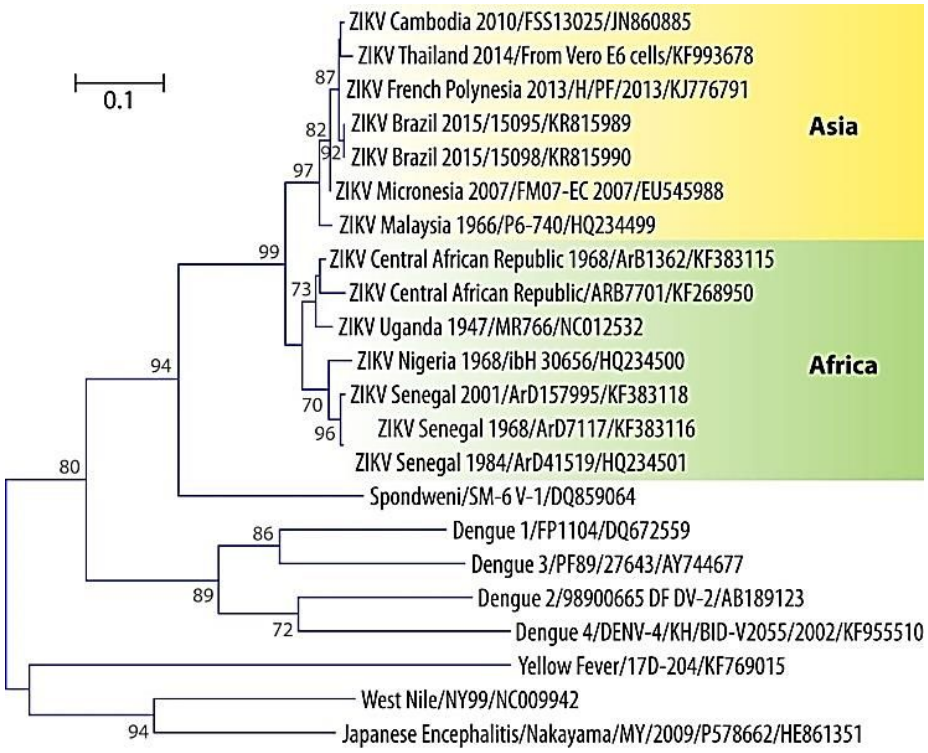

Figura 10_ Árbol filogenético de los linajes asiático y africano del virus del Zika, incluyendo las cepas aisladas en el Pacífico y Brasil (Tomada y modificada de: Musso y Gubler, 2016).

Además, los mismos autores situaron el origen del virus del Zika en torno al año 1920, en Uganda, desde donde se expandiría hacia el oeste de África.

Recientemente, estudios filogenéticos realizados con las cepas americanas y la cepa aislada en Isla de Pascua han revelado su estrecha relación con las cepas de la Polinesia Francesa, por lo que pertenecerían también al linaje asiático (*Figura 10*).

Un fenómeno interesante que se ha descubierto es que la cepa de Yap de 2007, la cepa H/PF/2013 de la Polinesia Francesa y tres cepas aisladas en Senegal presentan una glicosilación en la posición 154 de la proteína de la envuelta que no está presente en la cepa prototipo MR 766. Esta glicosilación ha sido observada en otros flavivirus y se ha sugerido su posible relación con una mayor virulencia de estas cepas, aunque no se ha demostrado (Musso y Gubler, 2016). Tal y como indican Lanciotti et al. (2008), es posible que la pérdida de esta glicosilación por parte de la cepa MR 766 se produjera durante los pases llevados a cabo en el cerebro de ratón, lo que ya se ha observado en otros virus, como en el caso del WNV. Otra teoría alternativa propuesta por estos mismos autores es que este fenómeno sea el reflejo de un cambio evolutivo que tuvo lugar antiguamente y que tendría como resultado el surgimiento de dos tipos de ZIKV, diferenciados por la presencia o ausencia de la glicosilación E-154.

7.1.3 Epidemiología

7.1.3.1 Ciclo biológico y hospedadores

La mayoría de los arbovirus son agentes causales de zoonosis cuyo mantenimiento en la naturaleza no depende del ser humano, sino de otras especies animales que constituyen su principal reservorio. Así, el ser humano constituye en muchos casos un hospedador accidental, incapaz de transmitir el virus a otros hospedadores. Sin embargo, el ZIKV, al igual que el DENV y el CHIKV, constituye una excepción dentro de este grupo, pues se encuentra completamente adaptado a la especie humana y a ciclos de transmisión del tipo mosquito-humano-mosquito en ambientes urbanos, con total independencia de reservorios no humanos, aunque esto no implica la ausencia de ciclos selváticos (Musso y Gubler, 2016).

Un aspecto a destacar es la importancia que presentan las especies de primates no humanos en el mantenimiento de los ciclos selváticos de ciertos flavivirus. En el caso del ZIKV no se ha confirmado que ninguna especie concreta sea necesaria, pero las sucesivas investigaciones realizadas han puesto de manifiesto la posibilidad de que los primates no humanos puedan constituir reservorios naturales del ZIKV. Así, orangutanes de la isla de Borneo han sido señalados como posibles reservorios en Asia (Wolfe et al., 2001). De la misma manera, otras especies de primates no humanos, como son el mono verde africano (*Cercopithecus aethiops*), el mono de cola roja (*Cercopithecus ascanis schmidti*), el cercopiteco mona (*Cercopithecus mona denti*), el mangabeye de mejillas grises (*Cercopithecus albigena johnstoni*) y el guereza abisinio (*Colobus abyssinicus*), son consideradas como posibles reservorios naturales del ZIKV en África, de acuerdo con los resultados obtenidos en diferentes estudios de seroprevalencia. En las especies *Cercopithecus aethiops* y *Erythrocebus patas* (mono patas o mono rojo) el ZIKV ha sido también aislado (Slavov et al., 2016).

Diferentes epizootias provocadas por el ZIKV en monos han tenido lugar en la Península de Entebbe (Uganda), así como en Senegal (Musso y Gubler, 2016). Los últimos indicios de epizootias por el virus del Zika en monos han sido observados en América, tras la confirmación, en abril de 2016, de las primeras infecciones en monos en Brasil y Ecuador, aunque su implicación en la epidemiología del ZIKV y la posible existencia de ciclos selváticos en América es todavía desconocida (ECDC, 2016c).

Darwish et al. (1983) detectaron anticuerpos frente al ZIKV en varias especies de roedores, así como en ovejas y cabras, representando los primeros indicios de infección por el ZIKV en animales domésticos. También se han detectado anticuerpos en murciélagos, elefantes, búfalos de agua, hipopótamos, leones y cebras, entre otros, aunque cabe destacar que estos casos no constituyen infecciones confirmadas.

Sin embargo, el análisis de todos estos datos de forma conjunta sugiere la posibilidad de que otras especies animales puedan actuar como reservorios del ZIKV, y, por tanto, refuerza la idea de que no existe hasta el momento una asociación clara entre el ZIKV y ninguna especie en concreto (Musso y Gubler, 2016).

En definitiva, lo más probable es que el virus del Zika se mantenga en la naturaleza de dos formas diferentes (*Figura 11*): por un lado, el ZIKV en África formaría parte de un ciclo selvático con primates no humanos como reservorios y mosquitos como vectores, con ocasionales epizootias en monos y en el que las infecciones humanas serían únicamente accidentales; y, por otra parte, en áreas donde no existen primates no humanos, incluidos los ambientes urbanos, la transmisión del ZIKV tendría lugar gracias a un ciclo humano-mosquito-humano (Haddow et al., 2012), aunque cabe la posibilidad de que existan otros reservorios (Musso y Gubler, 2016).

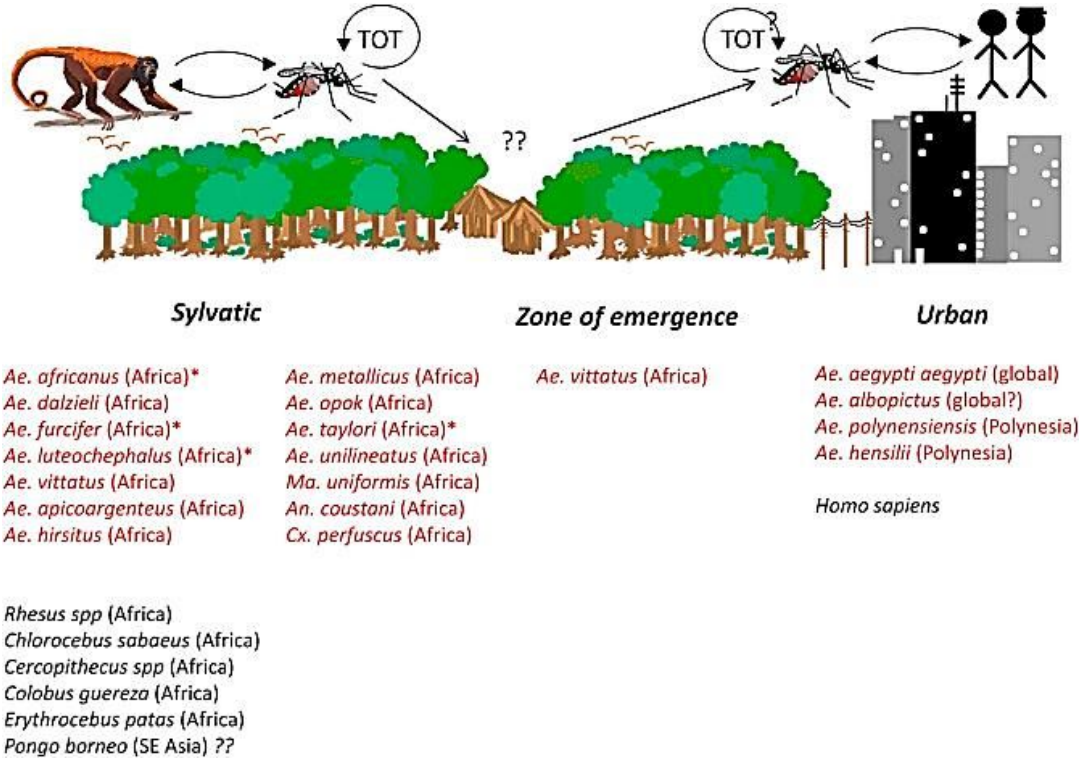

Figura 11_ Esquema de los ciclos selvático y urbano del virus del Zika con los vectores en los que se ha aislado (color rojo) y sus posibles reservorios (color negro) (Tomada y modificada de: Weaver et al., 2016).

7.1.3.2 Transmisión

7.1.3.2.1 Transmisión por vectores

Son numerosas las especies de mosquitos en las que se ha logrado aislar el ZIKV desde su descubrimiento, casi todas ellas pertenecientes al género *Aedes*. Sin embargo, esto no implica de ninguna manera que todas esas especies sean vectores del virus, pues para ello es necesario estudiar, en condiciones de laboratorio, si dichas especies son capaces de adquirir, mantener y transmitir el virus a otros hospedadores (Ayres, 2016).

Hasta el momento solo los mosquitos del género *Aedes* parecen tener potencial para transmitir el ZIKV. Así, aunque se ha detectado la presencia del ZIKV en mosquitos de las especies *Mansonia uniformis*, *Anopheles coustani* y *Culex perfuscus*, no son considerados vectores potenciales del mismo. Incluso dentro del género *Aedes*, muy pocas especies han sido relacionadas con la transmisión del ZIKV. En definitiva, son 2 las especies que tienen realmente interés en la actualidad, *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, aunque otras especies tienen también un cierto interés epidemiológico.

7.1.3.2.2 Transmisión sexual

En el año 2008, un científico de Estados Unidos comenzó a presentar los síntomas característicos de la enfermedad del Zika tras regresar de Senegal, donde había estado trabajando en un programa relacionado con mosquitos, presentando también prostatitis y hemospermia. Su mujer, que no había viajado fuera de Estados Unidos desde el año anterior, empezó a desarrollar los mismos síntomas. La infección por el ZIKV fue confirmada en ambos pacientes por técnicas serológicas, y ambos habían mantenido relaciones sexuales el día después del regreso, lo que sugería la posible transmisión del ZIKV por vía sexual (Musso y Gubler, 2016).

En diciembre de 2013, en pleno estallido del brote de la Polinesia Francesa, se prestó ayuda médica a un varón que presentaba hemospermia y que había padecido dos episodios de fiebre y otros síntomas típicos de la enfermedad del Zika varias semanas antes, pero en ninguno de los casos fue tratado, ni tampoco se tomaron muestras. Tras tomar muestras de sangre y semen, se detectó la presencia del ZIKV mediante RT-PCR, siendo posteriormente aislado a partir de las muestras de semen. Después se llevó a cabo una segunda toma de muestras, detectando en este caso el ZIKV en semen y orina, pero no en sangre. Estos resultados ponían de manifiesto la posibilidad de que el virus se hubiera replicado en el tracto genital. Teniendo en cuenta que el virus fue detectado en las muestras de semen y orina, pero no en sangre, así como la ausencia de síntomas simultáneamente a la hemospermia, puede considerarse la posibilidad de que las muestras de orina tengan utilidad para el diagnóstico tardío, pues el ZIKV fue detectado en ella aparentemente después de finalizar la viremia (Musso et al., 2015a).

En el año 2014, en Reino Unido, se tomaron muestras de un varón que presentaba erupciones eritematosas y un cuadro de fiebre y letargia una semana después de regresar de las Islas Cook. La infección por el DENV y CHIKV fue descartada mediante RT-PCR y pruebas serológicas, y posteriormente se detectó mediante RT-PCR la presencia del ZIKV en una muestra de semen, aunque las muestras de suero y orina fueron negativas. La muestra de semen fue positiva a los 27 y a los 62 días después del comienzo del cuadro febril, lo que podría indicar la capacidad del ZIKV de mantenerse en el semen durante un período de tiempo prolongado, considerándose este hallazgo como un indicio más de su posible transmisión sexual (Atkinson et al., 2016).

Todas las evidencias encontradas a lo largo de los últimos años han llevado a que las autoridades sanitarias más importantes de todo el mundo consideren, casi con total probabilidad, la transmisión sexual como una vía secundaria de transmisión del ZIKV, a pesar de que todavía no existe una confirmación científica al respecto (ECDC, 2016c; OMS, 2016a).

7.1.3.2.3 Transmisión materno-fetal

Dos casos de transmisión perinatal del ZIKV fueron reportados durante el brote de la Polinesia Francesa, lo que no resulta extraño si se tiene en cuenta que otros flavivirus, como el DENV y el WNV, también han sido señalados por este tipo de transmisión. En ambos casos, el ARN del ZIKV fue detectado en muestras de suero y leche de las madres, así como en el suero de los neonatos. No se detectaron partículas infecciosas del ZIKV en la leche, pero debe considerarse la posibilidad de que el ZIKV pueda ser transmitido a través de la lactancia.

Por otro lado, dos casos de transmisión materno-fetal fueron confirmados en Brasil en noviembre de 2015. La historia comenzó cuando se diagnosticó que los fetos de las dos mujeres presentaban microcefalia. Previamente, ambas habían desarrollado algunos síntomas característicos de la enfermedad del Zika. A las 28 semanas de gestación, teniendo en cuenta el diagnóstico de microcefalia y los anteriores síntomas, se tomaron muestras de sangre, orina y líquido amniótico (mediante amniocentesis transabdominal guiada por ecografía) de las dos mujeres, que posteriormente fueron analizadas mediante RT-PCR para detectar la posible presencia del DENV, CHIKV y ZIKV.

Estas pruebas descartaron la presencia del DENV y del CHIKV en todas las muestras, así como del ZIKV en suero y orina, pero éste fue detectado en el líquido amniótico de ambas mujeres. Además, se realizaron análisis serológicos para las mismas muestras, que aportaron exactamente los mismos resultados. Estos dos casos supusieron nuevos descubrimientos, pues la detección del genoma del ZIKV y de anticuerpos frente al mismo en el líquido amniótico de mujeres gestantes no había sido reportada previamente, sugiriendo que es posible la transmisión transplacentaria del ZIKV, la cual constituye un mecanismo de transmisión materno-fetal diferente al que había sido reportado en los casos de la Polinesia Francesa (Calvet et al., 2016).

Ambos mecanismos de transmisión materno-fetal, tanto perinatal como durante la gestación, deberán ser considerados a partir de ahora en la epidemiología del virus del Zika, pues además de contribuir a la diseminación del mismo, podrían permitir su transmisión en lugares donde, al menos hasta ese momento, no sea posible la transmisión vectorial, a lo que se une la gravedad de las complicaciones neurológicas que teóricamente provoca.

7.1.3.2.4 Transmisión por transfusiones sanguíneas

Teniendo en cuenta que la transmisión a través de transfusiones de sangre ya ha sido observada en otros arbovirus, durante el brote producido por el ZIKV en la Polinesia Francesa se estableció un protocolo específico para detectar su presencia en la sangre. El resultado fue la detección de un 2,8% de infecciones por el ZIKV en los donantes de sangre, tan solo entre noviembre de 2013 y febrero de 2014. Además, todos ellos eran asintomáticos hasta el momento de la donación, y un pequeño porcentaje de los mismos desarrolló síntomas posteriormente. Este hecho puso de manifiesto la posibilidad de que el ZIKV pueda ser transmitido a través de transfusiones sanguíneas, aunque no ocurrió ningún caso durante este brote.

Considerando esta vía de transmisión como un factor más para la expansión del ZIKV, el ECDC recomienda posponer al menos 14 días las donaciones de sangre por parte de personas que hayan regresado de áreas donde el ZIKV esté presente, así como 28 días tras el cese de los síntomas en el caso de aquellas personas en las que se haya confirmado la infección por el ZIKV. Además, propone también la aplicación de

sistemas de inactivación de patógenos en áreas en las que el virus esté circulando, así como la recomendación de que solo se realicen transfusiones a mujeres gestantes después de descartar la presencia del ZIKV en la sangre (Musso y Gubler, 2016).

En diciembre de 2015 se registró en Brasil el primer caso sospechoso de transmisión del ZIKV por transfusión sanguínea. El donante era asintomático en el momento de la donación, pero tres días después desarrolló síntomas. El receptor no presentó síntomas y ambos se recuperaron sin ninguna incidencia (Folha de S. Paulo, 2015).

7.1.3.3 Seroprevalencia en animales

Desde su descubrimiento en 1947, diversos estudios serológicos realizados en África y Asia han detectado la existencia de anticuerpos frente al ZIKV en diferentes especies de primates no humanos. Así, por ejemplo, Wolfe et al. (2001) observaron prevalencias del 8% y 44% en orangutanes (*Pongo pygmaeus*) y humanos de la isla de Borneo, respectivamente, lo que sugiere que los primates no humanos pueden ser reservorios naturales del ZIKV en Asia, aunque estos datos deben analizarse con precaución debido a la posibilidad de que existan reacciones cruzadas.

Darwish et al. (1983) llevaron a cabo un estudio epidemiológico en Pakistán utilizando la técnica de fijación de complemento (FC), cuyos resultados revelaron la existencia de anticuerpos frente al ZIKV en el suero de 6 roedores, una oveja, una cabra y una persona. Este estudio indica la posibilidad de que ciertas especies de roedores puedan actuar como reservorios del ZIKV.

Aunque otros estudios realizados principalmente en África han detectado anticuerpos en primates no humanos, la información epidemiológica sobre el ZIKV en animales es muy escasa, dado que no se conocen las especies que actúan como reservorios del virus. A esta limitación se une el hecho de que son frecuentes las reacciones entre diferentes flavivirus, por lo que estos datos deben interpretarse con gran precaución.

7.1.4 Patogenia

Se ha comprobado en diferentes estudios experimentales que el ZIKV presenta una excelente capacidad para infectar un amplio rango de células de distintos tejidos, como las glándulas salivares de varias especies de mosquitos del género *Aedes*, células

del cerebro de ratones (incluidas las neuronas) y otros múltiples tipos celulares en mamíferos (Saiz et al., 2016). Sin embargo, el conocimiento de la patogénesis de la infección por el ZIKV es todavía muy limitado. Tras la picadura del mosquito, las partículas virales son liberadas con la saliva y entran en contacto con una gran cantidad de células inmunitarias presentes en la piel (*Figura 12*), como células de Langerhans, queratinocitos, diferentes tipos de linfocitos T y macrófagos, entre otras.

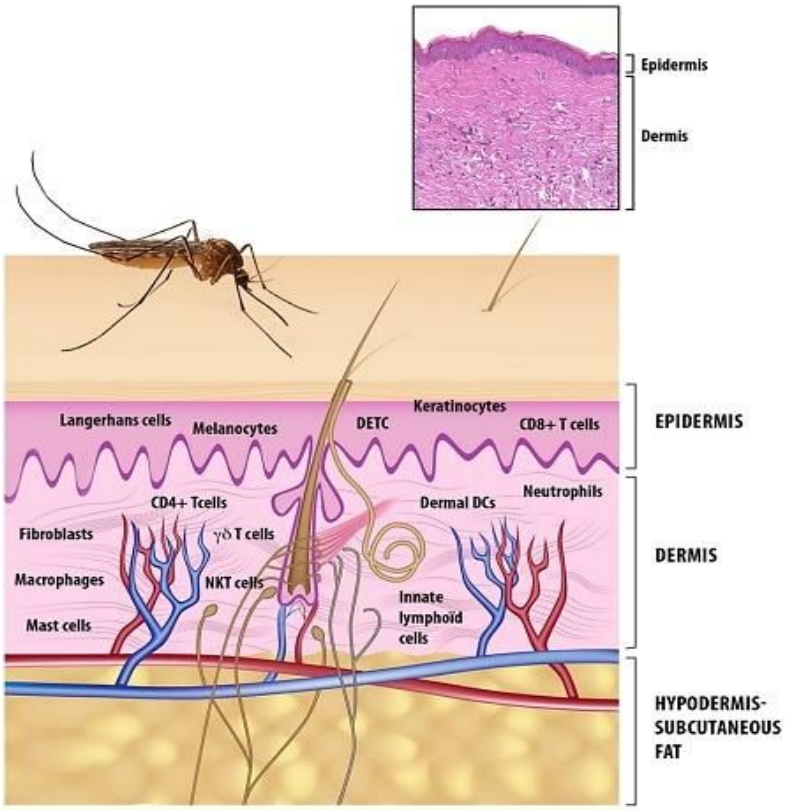

Figura 12_ Esquema de las células inmunitarias presentes en las diferentes capas de la piel (Tomada y modificada de: Briant et al. 2014).

Una vez inoculadas las partículas virales, tiene lugar la infección de determinadas células permisivas, cuya naturaleza no es todavía bien conocida, al igual que no se conocen los receptores de entrada ni los mecanismos de señalización y desencadenamiento de la respuesta inmune en el hospedador. Hamel et al. (2015) comprobaron en un estudio que los fibroblastos y queratinocitos de la piel de los humanos son células susceptibles a la infección por este virus, así como la capacidad de ambos tipos de células para permitir la replicación activa del ZIKV en su interior. Además, los resultados obtenidos sugieren que, al igual que ocurre con el DENV, las células dendríticas inmaduras son también permisivas a la infección por el ZIKV.

Por otra parte, en este mismo estudió se reveló la participación de ciertos receptores en la entrada del ZIKV en la célula hospedadora, como el factor de adhesión DC-SIGN o algunos miembros de la familia del receptor de la fosfatidilserina, como los receptores TIM (TIM-1, TIM-4) y TAM (AXL, Tyro3) (Hamel et al., 2015). Los resultados indicaron que la entrada del ZIKV es mediada por los receptores DC-SIGN, AXL, Tyro3 y, en menor medida, TIM-1, cuya expresión tiene un efecto aditivo sobre la eficacia de la entrada del virus mediada por el receptor AXL. Esto implica la posibilidad de que ambos receptores actúen de forma conjunta, teoría que explicaría el efector inhibitorio aditivo observado cuando ambos receptores son bloqueados mediante la utilización de anticuerpos neutralizantes, aunque todo ello debe ser confirmado experimentalmente (Saiz et al., 2016).

El ciclo celular del ZIKV aparece reflejado en la ***Figura 13***.

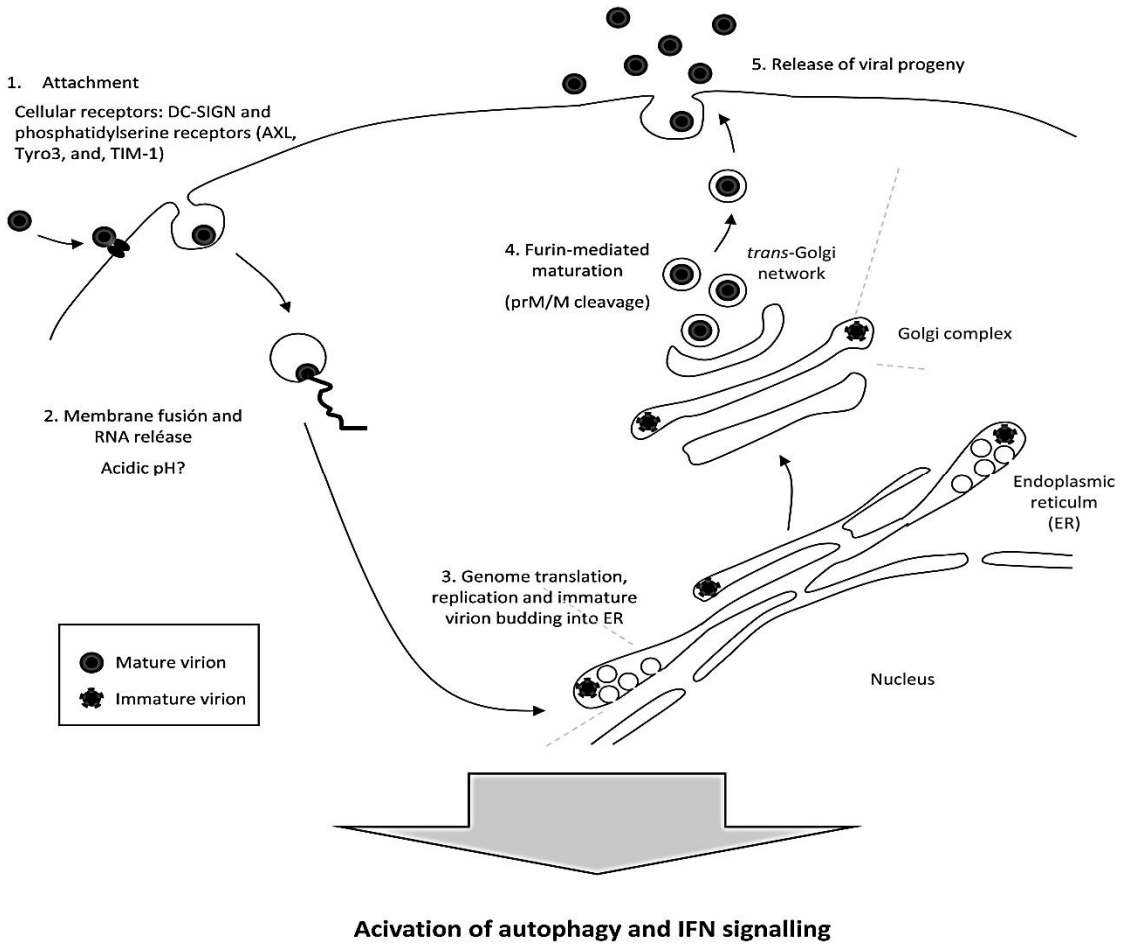

Figura 13_ Ciclo celular del virus del Zika (Tomada y modificada de: Saiz et al., 2016).

Una vez las partículas virales se encuentran en el interior de la célula, el genoma viral es liberado al citoplasma para que tengan lugar la traducción y la replicación. El mecanismo de entrada del genoma viral en el citoplasma se inicia con la fusión de la envuelta viral y las membranas de los endosomas de la célula hospedadora. A continuación, el ARN viral actúa como ARN mensajero en el interior del citoplasma, produciéndose la síntesis de una cadena negativa de ARN viral, que dirige la síntesis de una cadena positiva de ARN en asociación con una red de membranas derivadas del retículo endoplasmático. Esta cadena es empaquetada para formar viriones inmaduros envueltos en el interior del retículo endoplasmático, que posteriormente atraviesan el aparato de Golgi. Finalmente, la proteína prM se divide para que tenga lugar la maduración de las partículas virales antes de su liberación desde la célula infectada (Saiz et al., 2016).

El resultado de la infección está determinado por la competición entre la replicación viral y la respuesta inmune del hospedador, la cual está programada para limitar rápidamente la replicación mediante el reconocimiento de ácidos nucleicos no propios como PAMPs (patrones moleculares asociados a patógenos). Así, la infección *in vitro* de fibroblastos con el ZIKV induce de forma importante la expresión de determinados grupos de genes antivirales, como los de los PRRs (receptores de reconocimiento de patrones), que podrían ser los responsables de inducir de forma coordinada la respuesta inmune frente al ZIKV (Hamel et al., 2015).

La autofagia, que es un proceso celular por el cual componentes citoplasmáticos son secuestrados en vesículas de doble membrana para su degradación, es un componente importante de la respuesta inmune innata y adaptativa frente a una gran diversidad de bacterias y virus (Blázquez et al., 2014). En este sentido, Hamel et al. (2015) confirmaron la formación de autofagosomas en fibroblastos infectados por el ZIKV (***Figura 14***), lo que incrementa su replicación en las células permisivas, hecho que ya ha sido observado en la mayoría de los flavivirus, que tienen la capacidad de interactuar con los mecanismos normales de autofagia de las células de los mamíferos.

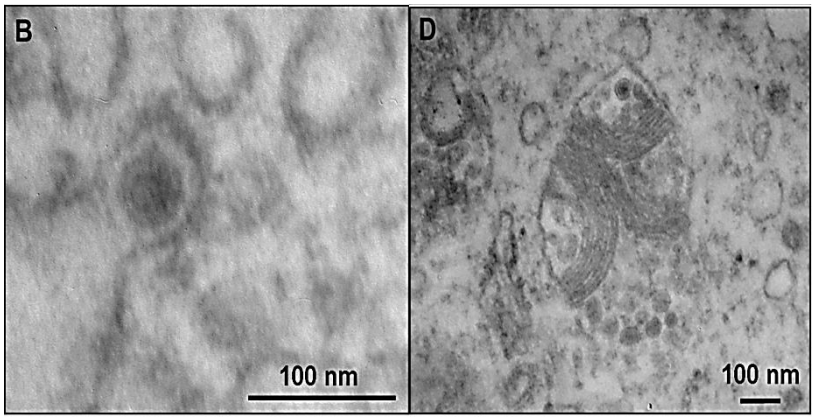

Figura 14_ Imágenes de fibroblastos infectados por el virus del Zika capturadas con microscopio electrónico. B: partícula del virus del Zika. D: autofagosomas con cápsides ensambladas en su interior (Tomada y modificada de: Hamel et al., 2015).

7.1.4.1 Inmunidad cruzada entre el virus del Zika y otros arbovirus

Son varias las publicaciones que hacen referencia a la inmunidad cruzada entre diferentes arbovirus, mostrando que animales infectados experimentalmente con arbovirus inmunológicamente relacionados pueden tener un cierto grado de protección frente a infecciones fatales. Así, monos *Vervet* inmunizados frente al ZIKV presentaban una viremia detectable al ser expuestos al YFV, pero el título de la viremia era inferior que en monos no inmunizados y, además, ninguno de ellos moría. Por el contrario, otros acontecimientos demuestran que la infección por el DENV no proporciona inmunidad frente al ZIKV. Prueba de ello fueron las coinfecciones que tuvieron lugar en Nueva Caledonia y la Polinesia Francesa, a pesar de la elevada prevalencia de anticuerpos frente a al menos un serotipo del DENV entre los donantes de sangre (Musso y Gubler, 2016).

7.1.5 Clínica

El primer caso clínico descrito de una persona que estuviera infectada únicamente por el ZIKV fue reportado en 1956, como resultado de una infección experimental a un paciente que se ofreció voluntariamente. La infección por el ZIKV cursa de forma asintomática en aproximadamente un 80% de los casos, mientras que en los restantes pacientes provoca una enfermedad leve, inespecífica y autolimitante que se asemeja a la fiebre chikungunya y al dengue (Slavov et al., 2016). Sin embargo, hay que tener en cuenta que el ratio de pacientes sintomáticos/pacientes asintomáticos puede variar en función de la cepa del ZIKV implicada y de la inmunidad de la población.

El período de incubación es de 6 a 10 días según lo observado en turistas tras su regreso y en donantes de sangre, aunque es difícil determinar el inicio de los síntomas, pues a diferencia del dengue y la fiebre chikungunya, el comienzo no tiene lugar de manera repentina (Musso y Gubler, 2016).

Tal y como señalan Slavov et al. (2016), la enfermedad del Zika provoca típicamente un cuadro de fiebre leve (37,8 – 38,5°C), dolor de cabeza, mialgia y artralgia (con edema periarticular en algunas articulaciones), así como conjuntivitis bilateral no purulenta y muy frecuentemente una erupción maculopapular eritematosa generalizada que se va extendiendo desde la cara hacia los miembros (*Figura 15 y Figura 16*). Según la OMS (2016e), un paciente sospechoso de presentar la enfermedad del Zika es aquél que presenta una erupción o temperatura elevada (por encima de 37,2°C) y uno o más de los síntomas comentados. Pueden aparecer también vómitos e ictericia, aunque con menor frecuencia. El ZIKV puede dar lugar también a complicaciones digestivas (dolor abdominal, diarrea o estreñimiento), así como ulceraciones mucosas (aftas) y prurito, aunque raramente se observan. La duración de los síntomas suele ser de aproximadamente una semana, aunque la artralgia puede persistir hasta un mes. Además, con frecuencia los pacientes presentan un estado de astenia en los días posteriores a la remisión de los síntomas (Saiz et al., 2016).

Figura 15_ Conjuntivitis y erupción cutánea derivadas de la enfermedad del Zika (Tomada y modificada de: Brasil et al., 2016).

Figura 16_ Conjuntivitis y erupciones cutáneas derivadas de la enfermedad del Zika (Tomada y modificada de: Musso y Gubler, 2016).

7.1.5.1 Complicaciones graves

Durante el brote de la Polinesia Francesa, se incrementó 20 veces el número de casos reportados del síndrome de Guillain-Barré respecto a los años anteriores. Por otra parte, la expansión del ZIKV por Brasil se ha asociado al considerable aumento del número de casos de microcefalia en recién nacidos. Aunque estas complicaciones no han sido confirmadas hasta la fecha, parecen evidenciar la capacidad del ZIKV para ejercer un efecto patológico sobre los tejidos neuronales de fetos y adultos, independientemente de la enfermedad leve que suele provocar (Slavov et al., 2016).

Cabe citar, además de las complicaciones comentadas, la existencia de un número insignificante de muertes asociadas al ZIKV. Las autoridades sanitarias de Brasil notificaron en noviembre de 2015 tres muertes derivadas de la enfermedad del Zika, siendo uno de los individuos recién nacido. Otro caso de desenlace fatal ha sido reportado, en este caso de una adolescente de 15 años infectada por el ZIKV que padecía la denominada enfermedad de células falciformes (Musso y Gubler, 2016).

7.1.5.1.1 Complicaciones neurológicas en adultos

El síndrome de Guillain-Barré es un trastorno autoinmunitario grave en el que el sistema inmunitario ataca al sistema nervioso, lo que conlleva una inflamación de los

nervios (MedlinePlus, 2016). Generalmente se produce como consecuencia de la respuesta inmune frente a ciertas infecciones víricas o bacterianas, y se caracteriza por una parálisis progresiva de 1 a 3 semanas de duración (Slavov et al., 2016). El GBS ya ha sido relacionado en ocasiones con la infección por otros arbovirus, como el DENV y el CHIKV, pero su aparición es rara. Aunque no se han determinado todavía los factores que lo desencadenan, es posible que los arbovirus produzcan una respuesta inmune exagerada y den lugar a un proceso inmunopatogénico que ataca a los nervios periféricos, causando así el síndrome de Guillain-Barré (Weaver et al., 2016).

Los pacientes suelen presentar alteración de la función motora, que comienza distalmente y va progresando en sentido proximal, incluyendo debilidad bilateral de brazos y piernas, arreflexia, trastornos sensoriales e incluso desórdenes de los nervios craneales, afectando incluso a la deglución o al movimiento de los ojos. Estos síntomas pueden durar pocas semanas o hasta varios meses. El riesgo de GBS se incrementa con la edad y es mayor en varones. La tasa de mortalidad es de un 5%, pero hasta un 20% pueden permanecer con una discapacidad significativa. En condiciones normales, la incidencia del GBS es de 1 a 3 casos por cada 100.000 habitantes al año. El número de casos reportados en los años anteriores al estallido del brote de la Polinesia Francesa oscilaba entre 3-10 casos anuales, y solo en el período que duró la epidemia fueron reportados 42 casos de GBS. Se estima que la incidencia de GBS fue de aproximadamente un 0,24% de las infecciones por el ZIKV (Slavov et al., 2016), y la aparente asociación temporal y espacial (*Figura 17*) entre dicho incremento y el brote producido por el ZIKV sugería la implicación de este virus (Musso y Gubler, 2016).

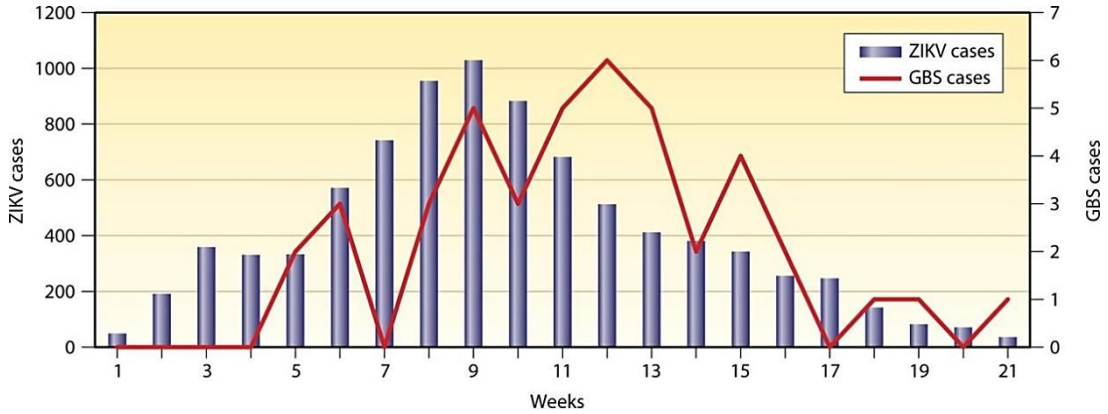

Figura 17_ Asociación temporal entre los casos de la enfermedad del Zika y del síndrome de Guillain-Barré durante el brote de la Polinesia Francesa (Tomada y modificada de: Musso y Gubler, 2016).

Según la OMS (2016b), hasta el 15 de junio de 2016, 13 países y territorios de todo el mundo han notificado un incremento del número de casos de GBS y/o la confirmación de infecciones por el ZIKV entre los casos de GBS.

Otra alteración neurológica, la mielitis aguda, ha sido relacionada recientemente con el ZIKV en un paciente de la Isla de Guadalupe, aunque no se ha confirmado la relación del ZIKV con este proceso (Slavov et al., 2016). Por otro lado, un caso de complicaciones oculares se ha registrado en Brasil, en un paciente que comenzó a presentar enrojecimiento y visión borrosa una semana después de padecer los síntomas típicos de la enfermedad del Zika. El examen ocular realizado reveló que el paciente presentaba una iridociclitis hipertensiva, que fue asociada a la infección por el ZIKV. Otros casos de anormalidades en la retina han sido descritos en neonatos con microcefalia atribuida a la infección por el ZIKV durante la gestación. Por ello, no debe descartarse la posibilidad de que el ZIKV pueda provocar diversas alteraciones oculares (Fontes, 2016).

7.1.5.1.2 Complicaciones neurológicas en neonatos

La microcefalia se caracteriza por una circunferencia occipito-frontal de la cabeza menor de la esperada para la edad, sexo y raza del individuo, como resultado de un desorden del neurodesarrollo (ECDC, 2016d). Según la OMS, se considerará que un recién nacido presenta microcefalia cuando la circunferencia de su cabeza sea igual o superior a 2 desviaciones estándar por debajo de la media para el sexo y la edad gestacional al nacimiento. Asimismo, se considerará microcefalia grave cuando la circunferencia sea superior a 3 desviaciones estándar por debajo de la media para el sexo y edad gestacional (Schuler-Faccini, 2016). Sus causas pueden ser ambientales (alcohol, productos químicos, toxinas, etc.), genéticas, enfermedades metabólicas, malnutrición o infecciones (como rubéola, toxoplasmosis, citomegalovirus o sífilis, y posiblemente el virus del Zika), entre otras (ECDC, 2016d). La microcefalia es un trastorno permanente, por lo que estará presente toda la vida, y sus consecuencias clínicas pueden ser la atrofia cerebral, ventriculomegalia, extensas calcificaciones intracraneales, disgenesia del cuerpo calloso e hipoplasia del cerebelo (***Figura 18***), que a su vez pueden dar lugar a discapacidad intelectual, retraso del desarrollo y convulsiones (Slavov et al., 2016).

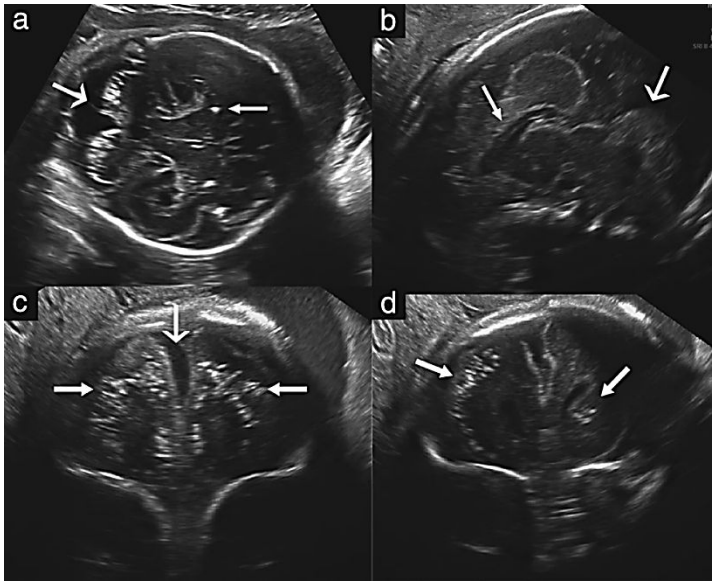

Figura 18_ Imágenes ecográficas de una mujer gestante a la que se diagnosticó microcefalia fetal asociada a la infección por el virus del Zika. A: plano axial de ecografía transabdominal donde se observan calcificaciones en el vermis (flecha pequeña) y el parénquima cerebral (flecha grande). B: plano sagital de ecografía transvaginal que muestra disgenesia del cuerpo calloso (flecha pequeña) y del vermis (flecha grande). C: plano coronal que revela una gran fisura interhemisférica (flecha grande) derivada de la atrofia cerebral y calcificaciones bilaterales en el parénquima (flechas pequeñas). D: plano coronal con calcificaciones (Tomada y modificada de: Melo et al., 2016).

Cabe destacar que, a pesar de que la microcefalia se diagnostica antes del nacimiento mediante ecografía, la mayoría de los fetos diagnosticados no presentan microcefalia patológica en el momento del nacimiento, aunque el tamaño de su cabeza sea menor (Slavov et al., 2016).

Entre 2010 y 2014, el número de casos de microcefalia reportados anualmente en Brasil oscilaba entre 150 y 200 (Musso y Gubler, 2016). Sin embargo, según el ECDC (2016c), solo desde octubre de 2015 hasta el 14 de mayo de 2016, 7.534 casos sospechosos de microcefalia han sido reportados en Brasil, de los cuales 207 han sido confirmados y relacionados con la infección por el ZIKV.

Existen muchos indicios a favor de la hipótesis de que el ZIKV es el responsable del incremento de los casos de microcefalia, aunque la relación etiológica no ha sido todavía demostrada. Así, el ARN del ZIKV fue detectado en el líquido amniótico de una mujer gestante que dio a luz a un recién nacido con microcefalia y en el cerebro de recién nacidos con esta afección (Musso y Gubler, 2016). Investigaciones recientes han demostrado que el ZIKV es capaz de infectar *in vitro* células madre neurales, que son las células progenitoras de las neuronas y otras células del cerebro, lo que sugiere que

el ZIKV puede afectar a la neurogénesis durante el desarrollo cerebral. Otros estudios *in vivo* basados en modelos animales indican que el ZIKV puede provocar un efecto deletéreo sobre las células progenitoras neurales, reduciendo su proliferación y diferenciación e incrementando la apoptosis (ECDC, 2016c).

Por otra parte, Brasil et al. (2016) llevaron a cabo un estudio de cohortes en el que concluyeron que la infección por el ZIKV durante la gestación parece estar asociada con graves complicaciones, como insuficiencia placentaria, restricción del crecimiento fetal, lesiones en el sistema nervioso central e incluso muerte fetal, y que, además, éstas pueden aparecer en cualquier momento de la gestación. Aunque éste y otros estudios ponen de manifiesto que las alteraciones pueden producirse en cualquier momento de la gestación, los análisis preliminares ejecutados por las autoridades sanitarias de Brasil han señalado que el mayor riesgo de microcefalia u otras anomalías congénitas en recién nacidos asociadas al ZIKV tiene lugar durante el primer trimestre de la gestación, cuando tiene lugar la organogénesis. En este sentido, la infección por el ZIKV se comportaría de forma similar a otras infecciones congénitas, como la rubéola, en la que la gravedad de las alteraciones es inversamente proporcional a la edad gestacional en el momento de la infección del feto (Marrs et al., 2016).

Por tanto, casi con total probabilidad, el ZIKV es el agente patógeno responsable del aumento del número de casos de microcefalia en recién nacidos. Además de ésta, otras alteraciones neurológicas, oftalmológicas y auditivas en neonatos han sido reportadas, como alteraciones del nervio óptico o coloboma bilateral del iris (Slavov et al., 2016), por lo que, de acuerdo con lo propuesto por Musso y Gubler (2016), no puede descartarse por el momento la posibilidad de que el ZIKV pueda afectar a otros órganos diferentes al cerebro.

7.1.6 Diagnóstico

7.1.6.1 Diagnóstico clínico

En África tropical, Asia, las islas del Pacífico y América, es común la infección por más de un microorganismo patógeno de forma simultánea, y la presentación clínica de la enfermedad del Zika es inespecífica y muy parecida a la de otras enfermedades, especialmente el dengue y la fiebre chikungunya (*Tabla 1*), por lo que el diagnóstico

clínico y diferencial puede ser complicado, especialmente en áreas donde estas enfermedades son endémicas. Este hecho refuerza la importancia del diagnóstico laboratorial. Respecto a las pruebas clínicas de laboratorio la información es muy limitada. La infección puede cursar con una leucopenia transitoria, con o sin trombocitopenia, así como un incremento en suero de las enzimas lactato deshidrogenasa y gamma-glutamil transferasa y de ciertos parámetros inflamatorios (proteína C reactiva, fibrinógeno y ferritina) (Saiz et al., 2016). También se ha descrito la presencia de linfocitos activados, albuminemia, aumento de las transaminasas y la presencia de pigmentos biliares en la orina. Sin embargo, la incidencia de estas alteraciones es desconocida y además son totalmente inespecíficas y comunes a múltiples infecciones víricas (Musso y Gubler, 2016).

	Chikungunya	Dengue	Zika
Casos subclínicos, %	20	80	70-80
Fiebre	Frecuente (70-80%)	Presente (>95%)	Frecuente
Mialgias	Presentes	Frecuentes	Frecuentes
Artritis	Frecuentes	Raras	Raras
Conjuntivitis	Frecuente	Rara	Muy frecuente
Exantema	Frecuente (50-60%)	Menos frecuente (50%)	Muy frecuente (¿90%?)
Neutropenia	Rara	Frecuente	Rara
Linfopenia	Frecuente	Rara	Rara
Trombocitopenia	Rara	Frecuente	Rara
Hemorragias	No	Posibles	No
Hemoconcentración	No	Frecuente	No

Tabla 1_ Diferencias clínicas entre la fiebre chikungunya, el dengue y la enfermedad del Zika (Tomada y modificada de: Valerio et al., 2016).

7.1.6.2 Diagnóstico laboratorial

7.1.6.2.1 Detección del virus

7.1.6.2.1.1 Detección de antígenos

El análisis inmunohistoquímico con anticuerpos monoclonales y la técnica PCR (reacción en cadena de la polimerasa) pueden ser utilizados para la detección de antígenos del ZIKV (Musso y Gubler, 2016).

7.1.6.2.1.2 Cultivo

Los primeros aislamientos del ZIKV en una muestra de suero de un mono y en mosquitos de la especie *Aedes africanus* se realizaron mediante inoculación en cerebro de ratón. Posteriormente, otros aislamientos se han llevado a cabo mediante inoculación en saco vitelino, saco amniótico y membrana corioalantoidea de embrión de pollo, así como en cultivos celulares, entre otros. Según un estudio, las células Vero,

células de riñón de mono *Rhesus* y células de riñón de cerdo son más sensibles que el cultivo en ratones. También se ha cultivado satisfactoriamente el ZIKV mediante la inoculación intratorácica en mosquitos de la especie *Toxorhynchites splendens* y en células de mosquitos, así como en sangre, semen y orina de humanos.

Cabe destacar la importancia de lograr el aislamiento de los virus, tanto para determinar sus características fenotípicas como para llevar a cabo pruebas serológicas o estudios de competencia de vectores (Musso y Gubler, 2016).

7.1.6.2.1.3 Técnicas moleculares

Al tratarse de un virus ARN, la amplificación requiere dos fases, en primer lugar la transcripción inversa del ARN en una única cadena de ADN, y en segundo lugar la conversión en una doble cadena de ADN y la amplificación del mismo, pero ambos procesos pueden realizarse en una misma reacción, mediante la técnica de RT-PCR.

Para la detección molecular del ZIKV pueden utilizarse dos métodos: detección del ARN propio del género *Flavivirus*, seguido de la identificación de la especie amplificada; o detección directa del ARN específico del ZIKV. En el primer caso se utilizan primers o cebadores "consenso". La mayoría de los protocolos van dirigidos a la porción terminal del gen que codifica la NS5 o a la NCR del extremo 3´ del genoma de los flavivirus, debido a la presencia de regiones altamente conservadas en esta parte del genoma. No obstante, también se ha detectado con éxito el ZIKV realizando ensayos de RT-PCR para flavivirus dirigidos a los genes que codifican las proteínas E, NS1 y NS3. En cualquier caso, tras la detección del ARN de los flavivirus, pueden utilizarse múltiples técnicas para identificar la especie concreta, siendo actualmente la secuenciación de ácidos nucleicos la técnica de elección, pues es un método disponible para la práctica habitual en la mayoría de los laboratorios moleculares. El segundo método de detección molecular se basa en la utilización de la técnica RT-PCR con cebadores y sondas específicos del ZIKV, para lo cual se han desarrollado protocolos dirigidos a los genes que codifican las proteínas E, NS5 y la unión M/E, entre otros. A pesar de la gran sensibilidad de la RT-PCR, algunos falsos negativos han sido reportados en comparación con el cultivo (Musso y Gubler, 2016).

Es posible que la orina pueda ser utilizada para la detección molecular del ARN del ZIKV una vez que el virus haya desaparecido de la sangre del paciente, ya que en diversos casos se ha aislado el virus en la orina una vez que la viremia había disminuido hasta niveles indetectables. Este hecho permitiría prolongar el intervalo de tiempo durante el cual es posible detectar el ARN del ZIKV (Musso y Gubler, 2016). De forma similar, Atkinson et al. (2016) y Musso et al. (2015a) han comprobado la posibilidad de detectar la presencia del ARN del ZIKV en semen mediante RT-PCR, incluso en momentos tardíos, por lo que debe investigarse más al respecto para determinar la validez de este tipo de muestras en el diagnóstico molecular.

Durante el brote de la Polinesia Francesa, en un estudio realizado por Musso et al. (2015b) con pacientes que presentaban síntomas de la enfermedad del Zika, el ARN del ZIKV fue detectado con mayor frecuencia en la saliva que en la sangre. El tiempo medio desde que comenzaron los síntomas hasta que podía obtenerse un resultado positivo en las pruebas de detección del ARN del ZIKV en sangre era de aproximadamente 3 días, y ligeramente mayor en el caso de la saliva. La conclusión obtenida en este estudio fue que la capacidad para detectar el ARN del ZIKV era mayor utilizando muestras de saliva que de sangre, independientemente de la edad y de los síntomas del paciente. Por otra parte, se dedujo que la utilización de muestras de saliva en el diagnóstico mejora la capacidad de detección dentro de la primera semana tras el comienzo de los síntomas, pero que, a diferencia de la orina, no prolonga el intervalo de tiempo en el que puede detectarse el ARN del ZIKV. En definitiva, las utilización de muestras de saliva tendría dos utilidades principales: por una parte, sería recomendable tomar ambos tipos de muestras durante la fase aguda de la infección para aumentar la sensibilidad del diagnóstico molecular; en segundo lugar, su utilización podría estar indicada en situaciones en las que sea complicado tomar muestras de sangre, especialmente si se trata de niños o neonatos.

La realización de diagnósticos moleculares no es posible en determinadas regiones, al igual que no es factible en muchos de estos casos el envío de muestras congeladas a laboratorios de referencia situados en otros territorios, puesto que el coste económico es también elevado. Para solventar esta situación, en algunos países del Pacífico se puso en práctica una técnica cuyos resultados están siendo exitosos. El procedimiento

consiste en enviar muestras de papel de filtro manchado con sangre seca, puesto que de esta manera el envío no está sujeto a ninguna regulación sobre mercancías peligrosas y pueden transportarse almacenadas a temperatura ambiente, reduciendo considerablemente el coste económico. Gracias a este mecanismo es posible confirmar la presencia de ciertos arbovirus en estos países, ayudando así a detectar los brotes (Musso y Gubler, 2016).

7.1.6.2.2 Diagnóstico serológico

El diagnóstico serológico del ZIKV es llevado a cabo frecuentemente mediante la técnica ELISA (ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas), disponible en muchos laboratorios, y la posterior confirmación mediante la prueba de neutralización por reducción en placas (PRNT), utilizando protocolos estandarizados. La PRNT constituye la "gold standard" para diferenciar los anticuerpos frente a los flavivirus, pues es relativamente específica en infecciones primarias por flavivirus, cuando no se han producido previamente infecciones por éstos. Sin embargo, esta técnica solo está disponible en laboratorios muy especializados. Recientemente se han desarrollado nuevos protocolos, basados, por ejemplo, en la utilización de virus recombinantes genéticamente modificados (Musso y Gubler, 2016), que parecen representar una buena alternativa a la técnica clásica, eliminando los exigentes requerimientos laboratoriales de la misma.

Durante el brote de Yap, se llevó a cabo el mayor programa de diagnóstico serológico para detectar infecciones por el ZIKV, utilizando la técnica ELISA para detectar anticuerpos IgG e IgM y la PRNT para confirmar. Como era de esperar, se observaron reacciones cruzadas entre el virus del Zika y otros flavivirus al utilizar la técnica ELISA para anticuerpos IgM, incluso en algunos casos cuando se trataba de infecciones primarias. La PRNT mostró una gran especificidad en infecciones primarias, pero en infecciones secundarias (infecciones previas por otros flavivirus) se observó un alto grado de reacciones cruzadas, al igual que con la técnica ELISA para IgM.

En definitiva, los resultados del diagnóstico serológico son difíciles de interpretar en áreas donde otros flavivirus son endémicos, pues, como ya se ha comentado en otro apartado, son varios los estudios que han puesto de manifiesto la existencia de

inmunidad cruzada entre diferentes flavivirus, lo que puede conducir a la obtención de falsos positivos. Sobre esta base, la situación es compleja, pues cabe destacar que todas las áreas donde el virus del Zika es endémico también lo es el DENV. El mismo problema se presenta en el diagnóstico de viajeros que regresan de zonas endémicas. Todas estas limitaciones del diagnóstico serológico determinan la necesidad de confirmar este tipo de casos complejos mediante técnicas moleculares o mediante el aislamiento del virus. Además, siempre que se empleen técnicas serológicas, los resultados positivos deberían confirmarse mediante la PRNT (Musso y Gubler, 2016). Por tanto, la elección del método de diagnóstico laboratorial estará condicionada por las circunstancias específicas de cada paciente, teniendo en cuenta especialmente el factor geográfico y el momento en que comenzaron los síntomas (*Figura 19*).

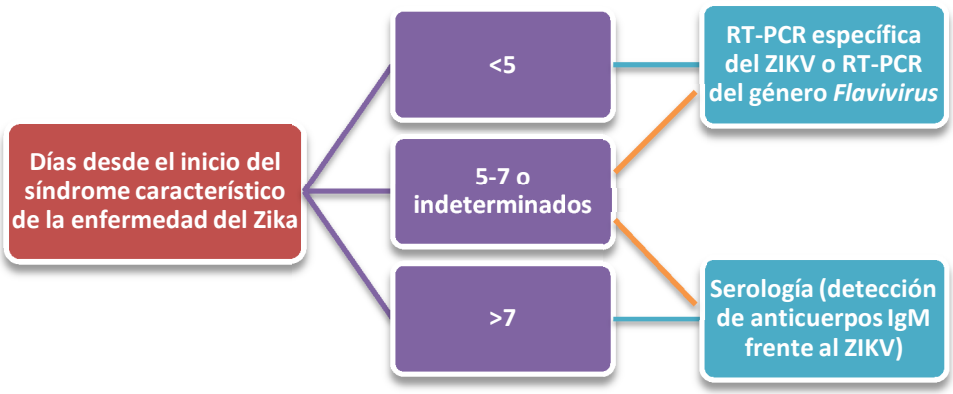

Figura 19_ Diagrama de flujo del diagnóstico de la enfermedad del Zika (Modificada a partir de: Musso y Gubler, 2016).

7.1.7 Tratamiento

No existe ningún tratamiento específico con antivirales para tratar la enfermedad del Zika, por lo que, hasta el momento, su tratamiento es meramente sintomático. Se recomienda un tratamiento a base de paracetamol para aliviar la fiebre y el dolor, antihistamínicos para las erupciones pruriginosas y la ingesta de líquidos. No se recomienda el tratamiento con ácido acetilsalicílico ni antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), pues se ha descrito que pueden incrementar el riesgo de padecer hemorragias en infecciones por otros flavivirus, como el DENV (Musso y Gubler, 2016).

A pesar de los esfuerzos en los últimos años, no existe ningún fármaco disponible para tratar las infecciones por flavivirus, por lo que el desarrollo de terapias específicas para

la enfermedad del Zika parece igualmente muy complicado. Diversos estudios experimentales han logrado resultados exitosos en el tratamiento con anticuerpos específicos de ciertas infecciones por flavivirus, como el dengue, la fiebre chikungunya o la fiebre amarilla, por lo que debería investigarse su utilidad en la enfermedad del Zika. A pesar de ello, parece evidente que aún falta tiempo para disponer de tratamientos eficaces comercializados (Saiz et al., 2016).

7.1.8 Prevención y control

La situación respecto a la prevención es muy similar a la del tratamiento, pues no existe ninguna medida profiláctica específica para el ZIKV (Saiz et al., 2016). No hay ninguna vacuna disponible hasta el momento, aunque según la OMS (2016f), hasta el 2 de marzo de 2016 un total de 18 compañías e institutos de investigación estaban trabajando en su desarrollo. Sus prioridades son el desarrollo de vacunas para poder hacer frente a epidemias futuras, dirigidas especialmente a las mujeres en edad de maternidad, así como estrategias innovadoras para el control de los vectores.

En este sentido, los Institutos Nacionales de la Salud de Estados Unidos están desarrollando la vacuna que parece encontrarse en un estadio de desarrollo más avanzado, cuyos ensayos de la fase I podrían comenzar a finales de verano o principios de otoño. Por otro lado, recientemente ha sido registrada una patente global de dos vacunas por parte de la compañía farmacéutica india Bharat Biotech (Saiz et al., 2016). La empresa está desarrollando simultáneamente una vacuna inactivada y una vacuna recombinante con antígenos de superficie del virus, una de las cuales se encuentra ya en fase preclínica de prueba en animales (Agencia EFE, 2016).

Por tanto, en la actualidad la prevención se basa fundamentalmente en el control de los vectores, que será analizado con mayor profundidad en la revisión bibliográfica sobre los vectores de la enfermedad del Zika. No obstante, dado que se han reportado posibles casos de transmisión sexual, tanto las personas que vivan en áreas con transmisión local del ZIKV como los turistas que regresen de estas zonas deberían practicar relaciones sexuales con seguridad, incluyendo la utilización de preservativos. En el caso concreto de los viajeros, podrían evitar con mayor seguridad la transmisión si no mantienen relaciones sexuales en las 8 semanas posteriores a su regreso, o en 6

meses en el caso de haber presentado síntomas de la enfermedad del Zika. De la misma manera, las parejas que planeen un embarazo deberían posponerlo al menos 8 semanas si son asintomáticos y 6 meses si alguno de los individuos ha presentado síntomas (OMS, 2016a). Otra medida de prevención importante es posponer viajes a zonas donde el ZIKV está presente, especialmente si se trata de mujeres embarazadas (ECDC, 2016c).

7.1.9 ¿Zoonosis?

Una zoonosis es cualquier infección o enfermedad que es transmitida de forma natural de animales vertebrados al ser humano, y viceversa. Esto no implica que la transmisión entre ellos sea directa, sino que también pueden ser zoonosis las enfermedades transmitidas por vectores (Weissenböck et al., 2010).

La bibliografía científica disponible sobre la enfermedad del Zika se centra casi exclusivamente en los aspectos que incumben al ser humano. Sin embargo, si tenemos en cuenta sus orígenes, así como ciertas sospechas fundadas sobre su epidemiología, la consideración de esta enfermedad podría cambiar considerablemente. Aunque su importancia es, hasta el momento, prácticamente nula en los animales, el hecho de que el ZIKV se descubriera por primera vez en un mono, que además presentaba síntomas aparentemente relacionados con esta infección, así como la existencia de estudios de seroprevalencia que revelan la posible infección de diferentes especies animales, especialmente primates, parece indicar que, en efecto, la enfermedad del Zika podría ser una zoonosis. De hecho, sería impropio no considerarla como tal si, como parece evidente, el ZIKV se mantiene en su continente originario (África) gracias a ciclos selváticos en los que están implicados primates no humanos y mosquitos. Desde el momento en que esta enfermedad sea considerada una zoonosis, su conocimiento, prevención y control pasarán a formar parte del ámbito de la Veterinaria de una manera mucho más importante, a lo que se une el hecho de ser transmitida por vectores, característica que por sí sola es suficiente para implicar a estos profesionales de la salud.

7.1.9.1 Seroprevalencia en humanos

A lo largo de la segunda mitad del siglo XX, se llevaron a cabo numerosos estudios serológicos en África y Asia relacionados con los arbovirus, utilizando para ello métodos como la inhibición de la hemaglutinación o la técnica ELISA. Sin embargo, los resultados obtenidos eran muy confusos, pues en aquella época las reacciones cruzadas entre los diferentes arbovirus no habían sido caracterizadas adecuadamente, y además se obtenían resultados distintos dependiendo de la técnica utilizada, e incluso en ocasiones al utilizar el mismo método. A ello se une el hecho de que el ZIKV no era considerado en muchos de estos estudios, lo que limita aún más la información al respecto. A pesar de las limitaciones y de que los datos deban analizarse con extrema precaución, la evaluación conjunta de todos los resultados sugiere que el virus del Zika es endémico en África y ciertas zonas de Asia. Por otra parte, esta idea se ve reforzada si se tiene en cuenta que durante este período, además de estudios serológicos, se llevaron a cabo numerosos aislamientos del virus en mosquitos del género *Aedes*, tanto en África como en Asia, así como en humanos en diferentes zonas de África (Musso y Gubler, 2016). Dichos aislamientos no obedecían en ningún caso a la existencia de una epidemia, sino que eran el resultado de programas ejecutados periódicamente para la vigilancia de los arbovirus (Lanciotti et al., 2008).

Kokernot et al. (1965) llevaron a cabo un estudio serológico en residentes indígenas de Angola con el fin de estudiar la distribución geográfica de los arbovirus, utilizando para ello las técnicas serológicas de inhibición de la hemaglutinación y neutralización, evidenciando finalmente la circulación del ZIKV en todas las regiones evaluadas.

Tal y como se ha comentado en apartados anteriores, Wolfe et al. (2001) encontraron una seroprevalencia de un 44% en individuos humanos de la isla de Borneo.

Tras el brote de Yap en 2007, Duffy et al. (2009) llevaron a cabo un estudio serológico con el objetivo de determinar la proporción de residentes en este territorio que presentaban anticuerpos IgM frente al ZIKV. El resultado fue que 414 de un total de 557 residentes a los que se habían tomado muestras de sangre presentaban anticuerpos IgM frente al ZIKV. Utilizando estos resultados, se estimó que aproximadamente 5005 de los 6892 residentes en Yap con una edad de 3 años o

superior estaban infectados durante el brote del año 2007, lo que representa una tasa de infección de aproximadamente el 73%.

Wikan et al. (2016) han realizado un estudio para buscar evidencias de exposición al ZIKV en un grupo de pacientes de Tailandia afectados por una fiebre aguda indiferenciada, utilizando para ello la técnica Western blot. En total, 16 de las muestras reaccionaron frente a los antígenos del ZIKV, y aunque desde el principio se conocía la limitación derivada de las reacciones cruzadas entre arbovirus, dos de las muestras fueron únicamente positivas para el ZIKV. Los autores de este estudio concluyeron que, aunque probablemente el motivo de la fiebre no era la infección por el ZIKV, son necesarias herramientas más específicas, como los ensayos de neutralización, dado que el estudio revela la transmisión activa del ZIKV en Tailandia.

En la actualidad, aunque las técnicas serológicas siguen siendo importantes en cualquier protocolo diagnóstico, el desarrollo de las técnicas moleculares ha condicionado notablemente su utilización, pues los resultados serológicos son, en ocasiones, difíciles de interpretar, especialmente en áreas donde otros flavivirus son también endémicos. En definitiva, aunque se han recopilado datos sobre la seroprevalencia del ZIKV, la información disponible no permite, en general, conocer la situación epidemiológica de las regiones donde el virus está presente.

7.2 VECTORES DEL VIRUS DEL ZIKA

7.2.1 Introducción

Los mosquitos son responsables de la transmisión de una gran variedad de agentes patógenos que afectan a los animales y también concretamente a la especie humana, incluidos virus, bacterias y parásitos, algunos de los cuales son causantes de graves enfermedades, como la malaria o el dengue. De hecho, en términos de morbilidad y mortalidad, son los animales más peligrosos a los que se enfrenta el ser humano, condicionando el desarrollo socio-económico y político de la humanidad (Becker et al., 2010). Fueron, además, los primeros artrópodos considerados como hospedadores intermediarios de parásitos de animales vertebrados, en el año 1878, y desde tiempos inmemoriales han sido relacionados con enfermedades del ser humano.

Aunque los efectos devastadores de algunas de las enfermedades que provocan se concentran especialmente en áreas tropicales, los mosquitos se encuentran en casi todas las regiones del mundo, salvo en la Antártida. Así, son capaces de desarrollarse en una gran variedad de hábitats con condiciones muy diferentes, aunque la mayor diversidad de especies se localiza en áreas tropicales (Foster y Walker, 2002).

Si sus condiciones innatas les permiten estar presentes en prácticamente todo el planeta, el ser humano ha favorecido aún más su dispersión, pues los efectos de la actividad humana y el calentamiento global permiten que ciertas especies de mosquitos puedan colonizar áreas donde nunca habían estado presentes, avanzando hacia latitudes cada vez más septentrionales.

El virus del Zika es transmitido por mosquitos del género *Aedes*, aunque hasta el momento se conoce muy poco sobre sus vectores específicos. Solo *Aedes aegypti* es considerado como un vector potencial, mientras que otras especies como *Aedes africanus*, *Aedes hensilli* y *Aedes polynesiensis* parecen jugar un papel importante en determinadas regiones. La especie *Aedes albopictus* es, sin duda, la que despierta un mayor interés, pues su amplia distribución supone un riesgo considerable de expansión global del ZIKV, que dependerá en última instancia de la capacidad de este mosquito para transmitirlo.

Por tanto, teniendo en cuenta su distribución geográfica y las repercusiones de las enfermedades que transmiten, el conocimiento y control de los mosquitos es vital para evitar la expansión de estos agentes patógenos y prevenir las enfermedades que provocan, especialmente en un contexto en el que el intercambio de viajeros y mercancías y el cambio climático incrementan considerablemente el riesgo de importar nuevas enfermedades.

7.2.2 Importancia para la salud pública y animal

La presencia de los mosquitos tiene consecuencias negativas de diversa índole. Por una parte, sus repercusiones en los animales se traducen en pérdidas económicas importantes, ya que tanto las propias enfermedades que pueden causarles como la irritación que conlleva su actividad implican una pérdida de producción. Por otro lado, es evidente su importancia sobre la salud pública, dado que muchas de estas enfermedades son zoonosis.

Algunas de las enfermedades que los mosquitos transmiten al ser humano se encuentran entre las más mortales de todo el planeta, como es el caso de la malaria. Así, miles de millones de personas se encuentran amenazadas por enfermedades transmitidas por mosquitos en regiones tropicales y subtropicales. Los mosquitos son también vectores conocidos de numerosos arbovirus, algunos de los cuales son causantes de graves enfermedades, como el DENV o el YFV (Becker et al., 2010).

Por este motivo, las enfermedades transmitidas por mosquitos constituyen una de las principales preocupaciones de las autoridades sanitarias nacionales e internacionales, que tratan de establecer programas para controlar su expansión geográfica y responder ante posibles epidemias.

7.2.3 Taxonomía

La clasificación taxonómica de los vectores del ZIKV se establece del siguiente modo:

Reino **Animalia**

……...Subreino **Bilateria**

……..Infrareino **Ecdysozoa**

…….Phylum **Arthropoda**

……Subphylum **Hexapoda**

…….Clase **Insecta**

…….Orden **Diptera**

…….Suborden **Nematocera**

……...Infraorden **Culicimorpha**

…….Familia **Culicidae**

……..Subfamilia **Culicinae**

…….Género ***Aedes***

……Subgénero ***Stegomyia***

……***Aedes aegypti***

……***Aedes albopictus***

……***Aedes africanus***

……***Aedes hensilli***

……...***Aedes polynesiensis***

Taxonomía (Modificada a partir de: Serrano et al., 2010).

El nombre de la familia Culicidae deriva de "culex", que significa mosquito en latín. Dicha familia forma parte del infraorden Culicimorpha, el cual constituye una de las principales poblaciones del orden Nematocera. Este orden comprende dos superfamilias que incluyen todos los nematoceros picadores y chupadores, predadores que se alimentan de sangre. La primera de ellas es la superfamilia Chironomoidea, que incluye las familias Chironomidae y Thaumaleidae, cuyos miembros no poseen piezas bucales perforantes, y las familias Simuliidae y Ceratopogonidae, que pican a vertebrados e invertebrados. La otra superfamilia es la Culicoidea, formada por las familias Dixidae, Corethrellidae, Chaoboridae y Culicidae, de las cuales la segunda y la

última incluyen mosquitos que se alimentan de la sangre de vertebrados. Muchas de estas familias son muy similares, pero entre todos los culicomorfos, la larga probóscide de los mosquitos es identificativa, considerándose la pieza bucal más especializada del orden Nematocera (Foster y Walker, 2002).

La familia Culicidae está constituida concretamente por 3.549 especies y subespecies, organizadas en dos subfamilias: Anophelinae, que incluye 485 especies, y Culicinae, con 3.064 especies. De los 42 géneros de mosquitos existentes, 39 de ellos pertenecen a la subfamilia Culicinae, que se subdivide en 11 tribus, de las cuales la tribu Aedini es la de mayor tamaño, con un total de 1.256 especies. Dentro de ésta se encuentra el género *Aedes* (Mosquito Taxonomic Inventory, 2016), que es uno de los géneros de mosquitos más conocidos, junto con *Culex* y *Anopheles*.

Dentro del género *Aedes*, el subgénero *Stegomyia* destaca por ser uno de los grupos de mosquitos más importantes del mundo, pues a él pertenecen especies de gran importancia médica, como *Aedes aegypti*, que ha destacado tradicionalmente por ser el vector primario del DENV y del YFV (Foster y Walker, 2002), y en la actualidad del ZIKV. A este subgénero pertenecen también las especies *Aedes albopictus*, *Aedes africanus*, *Aedes hensilli* y *Aedes polynesiensis*, que hasta el momento parecen estar implicadas, aunque de forma distinta, en la epidemiología del ZIKV.

7.2.4 Morfología

7.2.4.1 Huevos

Los huevos de la mayoría de los mosquitos tienen una morfología alargada, ovoide o en forma de huso, aunque algunos son esféricos o romboidales. La capa más externa de la cáscara del huevo, denominada corion, presenta frecuentemente estructuras complejas y patrones diagnósticos característicos de cada especie. Así, por ejemplo, en los huevos del género *Anopheles* se caracteriza por presentar compartimentos transparentes llenos de aire a los lados, que actúan como flotadores (***Figura 20***). Los mosquitos de los géneros *Anopheles* y *Aedes*, entre otros, depositan sus huevos individualmente, mientras que los de otros géneros, como *Culex*, depositan los huevos unidos, formando una balsa de huevos flotantes o un grupo de huevos sumergidos (***Figura 20***). Los huevos de este género disponen de una corola en forma de copa en un

extremo, cuya función es permitir que se mantengan verticalmente en la superficie del agua a modo de balsa, así como unas gotas apicales con un producto químico, situadas en los extremos superiores, que favorecen esta verticalidad (Foster y Walker, 2002).

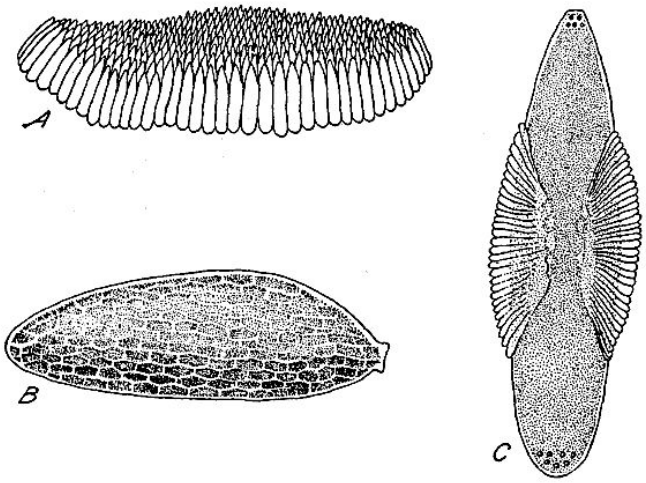

Figura 20_ Huevos de mosquitos. A: *Culex restuans*; B: *Aedes taeniorhynchus*; C: *Anopheles quadrimaculatus* (Tomada y modificada de: Ross, 1947).

7.2.4.2 Larvas

Las larvas de los mosquitos evolucionan a lo largo de 4 estadios muy parecidos entre sí, diferenciándose básicamente por su tamaño (Foster y Walker, 2002). Durante su desarrollo tienen lugar cambios en ciertos caracteres diagnósticos, como el tamaño de la cápsula de la cabeza, el número de dientes o el número de ramificaciones de algunas setas, motivo por el cual la mayoría de las identificaciones se realizan en el cuarto estadio larval. El cuerpo de las larvas está dividido en tres partes principales (***Figura 21***): la cápsula de la cabeza, completamente esclerotizada; el tórax, compuesto por 3 segmentos fusionados y claramente más amplio que la cabeza y el abdomen en estadios de desarrollo avanzados; y el abdomen, formado por 10 segmentos. Las larvas de los mosquitos se diferencian de las de otros dípteros por las siguientes particularidades: la presencia de cepillos diferentes en el labro (cepillos laterales del paladar), el tórax expandido y el tubo o sifón respiratorio, que puede ser tubular o cilíndrico y se localiza en la superficie dorsal del octavo segmento abdominal, aunque no está presente en todos los géneros (Becker et al., 2010).

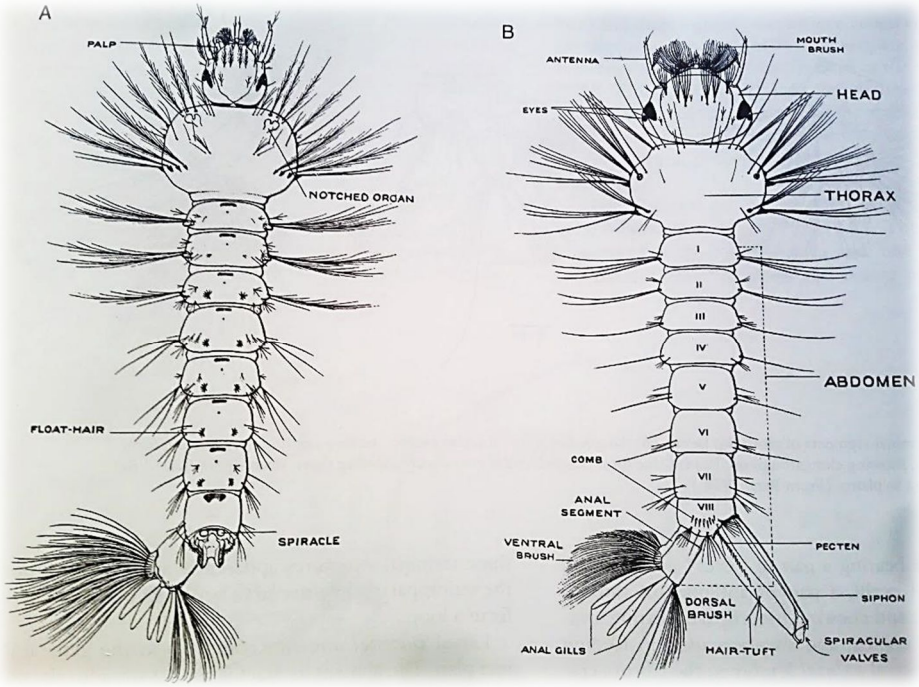

Figura 21_ Vista dorsal de la anatomía externa de las larvas de mosquitos. A: subfamilia Anophelinae; B: subfamilia Culicinae (Tomada y modificada de: Foster y Walker, 2002).

La cabeza se caracteriza por una cápsula que sostiene un par de ojos compuestos por grupos de ocelos laterales, un par de antenas de longitud y morfología variable y piezas bucales para masticar que incluyen diversos cepillos utilizados en la alimentación. Los cepillos laterales del paladar, en el labro, crean corrientes de agua que conducen partículas flotantes o suspendidas hacia la boca. Los cepillos de las mandíbulas y maxilares recogen y unen partículas para crear un bolo de alimento en la faringe. En el caso de las larvas predadoras, las mandíbulas y/o maxilares son fuertes y dentados para sujetar a las presas.

El tórax es amplio, con tres segmentos indistintos que carecen de patas. Respecto al abdomen, es más estrecho que el tórax y tiene forma cilíndrica. Está compuesto por 8 segmentos aparentes. El penúltimo de ellos incluye los segmentos VIII y IX, y en su cara dorsal se abren un par de espiráculos. En la subfamilia Culicinae estos espiráculos se abren al final del sifón respiratorio, mientras que en los mosquitos de la subfamilia Anophelinae, que carecen de sifón, los espiráculos son sostenidos en una corta placa espiracular. El segmento anal, que es el segmento número 10, se sitúa ventralmente formando un ángulo con el resto del abdomen, e incluye generalmente 4 papilas anales cuya función principal es la osmorregulación.

La porción terminal de las larvas posee varias estructuras de interés para la identificación. Entre ellas se encuentran unas escamas a modo de peine situadas en el segmento 8, espinas localizadas en el sifón y diversos cepillos y cerdas. Las características anatómicas internas son básicamente las de cualquier insecto, con un aparato digestivo prácticamente recto en el que destaca la existencia de 8 grandes ciegos gástricos en la unión del tracto digestivo anterior y medio, así como 5 túbulos de Malpighi en la unión del tracto digestivo medio y posterior. Dado que la mayor parte de la cutícula es semitransparente (*Figura 22*), se pueden observar dos largos troncos traqueales que se dirigen hacia adelante, desde los espiráculos hasta el tórax (Foster y Walker, 2002).

Figura 22_ Fotografía de dos larvas de *Aedes albopictus* en el tercer y cuarto estadio larval (Tomada y modificada de: Paupy et al., 2009).

7.2.4.3 Pupas

Las pupas de los mosquitos tienen forma de coma, con un cefalotórax, formado por la fusión de la cabeza y el tórax, y un abdomen curvado debajo de éste (*Figura 23*). Un par de tubos respiratorios se proyectan desde la parte dorsal del mesotórax, permitiendo la obtención de oxígeno en la superficie del agua. Dentro del cefalotórax se observan generalmente los apéndices en desarrollo de la cabeza y el tórax del mosquito adulto, plegados ventralmente. Éstos envuelven una bolsa de aire, también denominada espacio aéreo ventral, que contribuye al mantenimiento de la pupa en la superficie del agua cuando descansa, permitiendo que ésta flote. Las pupas de los mosquitos son muy móviles, a diferencia de las de otros insectos, por lo que pueden sumergirse rápidamente desde la superficie del agua (Foster y Walker, 2002).

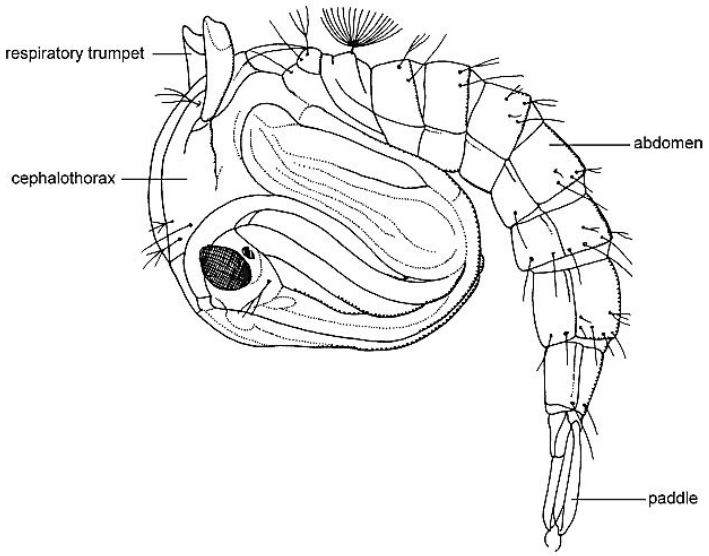

Figura 23_ Vista lateral de la anatomía externa de las pupas de mosquitos (Tomada y modificada de: Becker et al., 2010).

El abdomen de las pupas se encuentra aplanado dorsoventralmente y está formado por 9 segmentos. Los segmentos están esclerotizados y se encuentran unidos por membranas intersegmentales. Los segmentos II-VII tienen aproximadamente el mismo tamaño, pero el segmento VIII es más pequeño. El segmento IX tiene sus lóbulos laterales diferenciados en dos grandes paletas (Becker et al., 2010), de manera que cuando la pupa flexiona los segmentos abdominales, bate estas paletas para propulsarse en el agua (Foster y Walker, 2002).

Las pupas de los mosquitos no proporcionan caracteres tan identificativos como las larvas o los adultos, aunque existen diferencias en la morfología externa que son propias de cada género e incluso de determinadas especies (Becker et al., 2010).

7.2.4.4 Adultos

Los mosquitos adultos son delgados, con patas finas y alargadas y estrechas alas (*Figura 24*). Su superficie corporal está cubierta de escamas y finos pelos (Foster y Walker, 2002). Estas escamas cubren una gran amplitud del integumento de los mosquitos y consisten fundamentalmente en setas aplanadas que contienen pigmentos y frecuentemente una superficie estriada, que le confieren una coloración y efectos ópticos llamativos (Becker et al., 2010).

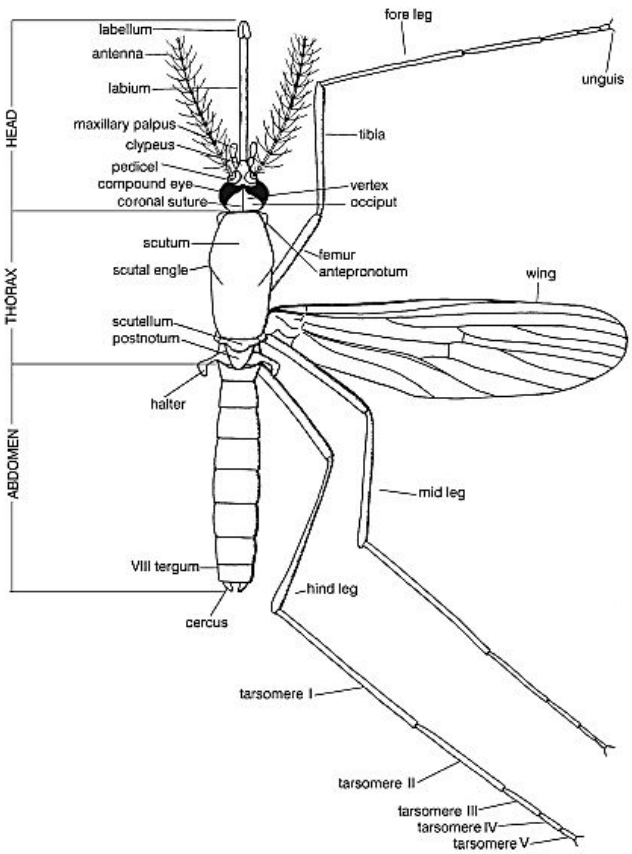

Figura 24_ Vista dorsal de la anatomía externa de los mosquitos adultos (Tomada y modificada de: Becker et al., 2010).

Dos ojos compuestos, cada uno de ellos formado por 350-900 lentes, se sitúan en la parte frontal y en los laterales de la cabeza (*Figura 25*). Las antenas, que surgen entre los ojos, son largas y filamentosas, y en general presentan dimorfismo sexual. El pedicelo situado en la base de la antena es una gran estructura globular que contiene el denominado órgano de Johnston, un conjunto de mecanorreceptores dispuestos radialmente que detectan las vibraciones del flagelo desencadenadas por el sonido. Las 13 divisiones restantes de la antena se denominan flagelómeros, ya que constituyen el flagelo, y carecen de músculos intrínsecos. Los 12 primeros flagelómeros de la antena de los machos sostienen grandes y densas setas, que tienen una longitud igual o mayor a la de la cápsula de la cabeza, aunque las del último flagelómero son más cortas que ésta (Becker et al., 2010). En aquellas especies que utilizan el sonido para localizar a las hembras en vuelo, el flagelo de la antena del macho posee verticilos con fibrillas mucho más largas, que le proporcionan una apariencia plumosa.

La probóscide de los mosquitos es prominente, proyectándose hacia adelante con una longitud de al menos la de dos tercios del abdomen (*Figura 25*), y complementa al conjunto de piezas bucales, que son el labro o labio superior, las mandíbulas (pares), la hipofaringe, los maxilares (pares) y el labio inferior. De ellas, las cuatro primeras estructuras han evolucionado hasta formar finos estiletes, constituyendo un fascículo ajustado que se encaja en la ranura del labio inferior, el cual es grande y sobresaliente, comprendiendo la mayor parte de la probóscide. Este fascículo es utilizado por las hembras para perforar la piel del hospedador. La punta del labio inferior sostiene dos pequeños lóbulos labelares relacionados con el sentido del gusto, y entre ellos una lígula corta y puntiaguda, cuya función es desconocida. De las estructuras que componen el fascículo de estiletes, la hipofaringe y las mandíbulas tienen una forma puntiaguda en su extremo, mientras que los maxilares tienen un extremo dentado o aserrado. Las mandíbulas y maxilares sirven para perforar la piel, permitiendo que el fascículo avance por los tejidos el hospedador (Foster y Walker, 2002).

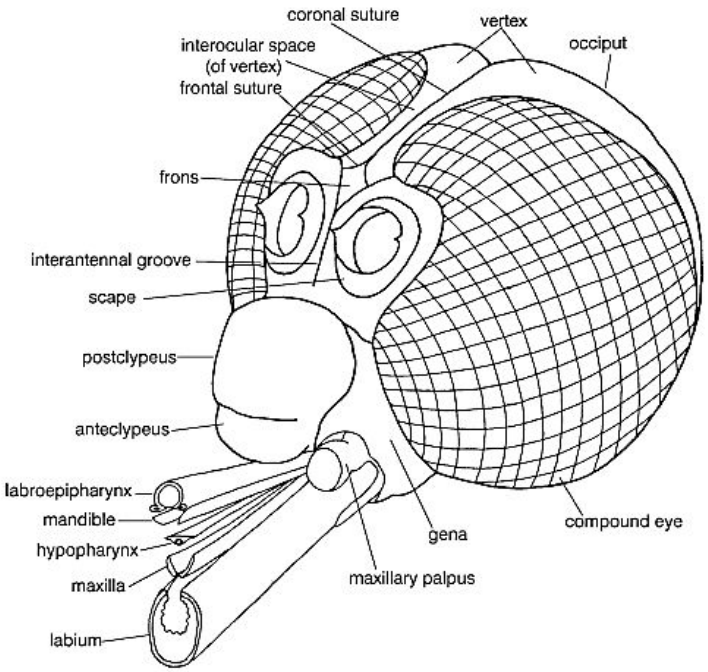

Figura 25_ Regiones de la cabeza y piezas bucales de los mosquitos (Tomada y modificada de: Becker et al., 2010).

Un canal salivar se prolonga a lo largo de la hipofaringe, aportando saliva durante la perforación de los tejidos. El labro se encuentra curvado lateralmente formando un canal de alimentación, que permite extraer la sangre del hospedador o una solución de

azúcar hacia la probóscide. En los machos y en las hembras de especies que no se alimentan de sangre, las mandíbulas y maxilares están atrofiados, lo que impide la perforación de la piel. Aunque existen excepciones, por lo general, los palpos de las hembras de la familia Culicinae son cortos, mientras que en la mayoría de los machos de la familia Culicinae y en machos y hembras de la familia Anophelinae éstos son más largos que la probóscide.

El tórax de los mosquitos se constituye como una única unidad muscular, relativamente rígida y con una segmentación oculta (Foster y Walker, 2002). Los tres segmentos torácicos se conocen como protórax, mesotórax y metatórax, siendo éste último el más desarrollado. A su vez, cada segmento torácico puede dividirse en cuatro regiones: la terga (dorsal), la esterna (ventral) y las dos pleuras laterales, diferenciadas en escleritos separados, que reciben el nombre de terguitos, esternitos y pleuritos, respectivamente (Becker et al., 2010). El mesotórax y el metatórax presentan un par de espiráculos laterales. Las delgadas patas se encuentran estrechamente unidas en la parte inferior del tórax por una coxa alargada que se proyecta hacia abajo. Los tarsos se encuentran inclinados con dos garras y una almohadilla central denominada empodio. Las alas son estrechas y presentan un patrón de venas característico, así como escamas a lo largo de las venas y en el margen posterior, formando las últimas una franja. Los halterios, que son alas posteriores modificadas para controlar el vuelo, se sitúan inmediatamente detrás de la inserción de las alas.

El abdomen presenta una segmentación evidente y es capaz de expandirse y moverse ligeramente gracias a las áreas membranosas existentes entre cada conjunto de terguitos y esternitos. Esta capacidad permite expandir la pared abdominal para acumular grandes cantidades de sangre y azúcar, así como para la nidación de los huevos (Foster y Walker, 2002). En la subfamilia Culicinae, la terga y la esterna abdominales se encuentran densamente cubiertas por escamas, mientras que en la subfamilia Anophelinae, la esterna y también frecuentemente la terga están desprovistas de escamas. Los segmentos II-VIII en los machos y II-VII en las hembras se encuentran bien desarrollados (Becker et al., 2010). Desde el quinto hasta el octavo segmento abdominal, éstos son progresivamente más pequeños, por lo que el abdomen se estrecha hacia el extremo posterior. El segmento IX es muy pequeño y

sostiene el cerco, que es el lóbulo postgenital de las hembras, y otras estructuras genitales, así como la terminalia en los machos. En la emergencia, los genitales masculinos son invertidos, y durante las primeras horas de la edad adulta, los segmentos VIII y IX rotan 180º hasta encontrarse en la posición madura. Las numerosas y variadas características que presentan las estructuras genitales son muy útiles en la identificación de las especies.

Dentro del tórax se localizan un par de glándulas salivares trilobuladas con conductos que se unen en la parte anterior formando un conducto salival común, que se introduce en la hipofaringe. En los machos, estas glándulas producen saliva utilizada únicamente para la alimentación con azúcar, mientras que en las hembras algunas están dedicadas a la alimentación con azúcar y otras a la alimentación con sangre.

El tracto digestivo anterior comienza en la cabeza, donde se encuentran el cibarium muscular y la faringe, y su función es impulsar el alimento hacia el canal de alimentación del labro. El esófago tubular se prolonga a través del cuello, en el tórax, donde se modifica formando tres divertículos, dos de ellos de pequeño tamaño y situados dorsalmente, y un tercer divertículo ventral que se extiende a través del tórax y se expande formando un gran saco en el abdomen. Las soluciones de azúcar son almacenadas en estos divertículos y pasan poco a poco a través de la válvula proventricular hacia el tracto digestivo medio. Sin embargo, la sangre ingerida pasa directamente hacia la porción posterior del tracto digestivo medio o estómago, que se ensancha. Aquí es rodeada por una membrana semipermeable en forma de saco secretada por el epitelio, formando un bolo de sangre que es digerido y absorbido posteriormente. La válvula pilórica separa el tracto digestivo medio del posterior, en el cual desembocan cinco túbulos de Malpighi, justo después de la válvula. La porción anterior del tracto digestivo posterior es tubular y ligeramente enrollada, mientras que la porción posterior se ensancha formando un recto bulboso con grandes papilas que se proyectan hacia el interior y cuya función está relacionada posiblemente con la reabsorción de iones.

Las gónadas (pares) están situadas en el tercio posterior del abdomen. Los testículos de los machos contienen conjuntos de espermatozoides en diferentes fases de

maduración. Un conducto se extiende desde cada testículo en sentido posterior y se ensancha formando una vesícula seminal, que almacena espermatozoides maduros. Ambas vesículas seminales se encuentran juntas y se unen posteriormente formando el conducto eyaculador, donde se abren dos grandes glándulas accesorias que se dirigen al aedeagus, que es el órgano copulador. En las hembras, el aparato reproductor está constituido por un par de ovarios, cada uno de los cuales incluye varias docenas con más de 200 ovariolas politróficas, que son las unidades formadoras de los huevos. Un conducto se extiende posteriormente desde cada ovario, uniéndose para formar el oviducto, común a ambos ovarios y que conecta con el gonoporo a través de una cámara genital. Junto a los ovarios aparecen también otras estructuras accesorias. En esta cámara genital se abren, mediante pequeños conductos, entre una y tres espermatecas para el almacenamiento de los espermatozoides, pequeñas glándulas accesorias y la bursa seminal, que recibe el semen del macho durante el apareamiento, aunque ésta última no está presente en la mayoría de los mosquitos del género *Anopheles* (Foster y Walker, 2010).

7.2.5 Ciclo biológico

Los mosquitos tienen un ciclo de vida holometábolo, es decir, con una metamorfosis completa, pasando por los estadios de huevo, larva, pupa y adulto. Este ciclo se completa en dos ambientes diferentes, uno acuático y otro terrestre. Las larvas y pupas se desarrollan en un amplio rango de ambientes acuáticos, que incluyen superficies de agua temporales o permanentes y una gran variedad de recipientes donde puede acumularse el agua, ya sean naturales o artificiales, siendo necesaria únicamente la presencia de al menos una pequeña cantidad de agua. No obstante, existen diferencias entre las distintas especies en cuanto a los lugares de ovoposición y posterior desarrollo. Los adultos son mucho más móviles que los estadios inmaduros, pero también eligen ambientes concretos para el descanso, la búsqueda de alimento y la supervivencia durante el invierno.

Los huevos son depositados sobre el agua, dentro de ésta o en sustratos sólidos susceptibles de inundarse. Las especies del género *Aedes* y de otros géneros pertenecientes a la tribu Aedini se caracterizan por depositar sus huevos individualmente en sustratos que pueden inundarse, mientras que otras especies,

como las de la subfamilia Anophelinae, ponen sus huevos en la superficie del agua. Las hembras de varios géneros de la subfamilia Culicinae, como el género *Culex*, ponen los huevos en balsas flotantes sobre la superficie del agua, mientras que las del género *Mansonia* se caracterizan por depositar sus huevos debajo del agua, unidos a la vegetación. Su desarrollo embrionario puede completarse en 2-3 días en regiones con temperaturas elevadas, pero puede tardar hasta más de una semana en zonas frías. Los huevos pueden resistir periodos de desecación y mantener su viabilidad permaneciendo en reposo durante años.

En las especies que depositan los huevos directamente en el agua, las larvas eclosionan rápidamente tras la embriogénesis, como es el caso de la subfamilia Anophelinae y de la mayoría de las tribus de la subfamilia Culicinae. Entre las excepciones de esta subfamilia se encuentra el género *Aedes*, cuyos huevos son depositados en sustratos fuera del agua, por lo que sus larvas permanecen en reposo hasta que éstos se inundan. La eclosión ocurre normalmente con temperaturas cálidas, después de que los huevos se hayan sumergido y el nivel de oxígeno haya disminuido por la actividad microbiana. Dependiendo de la especie y de las condiciones existentes en el agua, la mayoría de las larvas pasan gran parte del tiempo en la superficie del agua o debajo de ésta, saliendo a la superficie únicamente para tomar aire o incluso sin salir. Los tres primeros estadios de la fase larval se completan en aproximadamente un día, mientras que el cuarto dura unos 3 días, siendo ligeramente más cortos en los machos, en los que la fase de pupa comienza un día antes que en las hembras. Sin embargo, la velocidad de desarrollo depende de diferentes factores, entre ellos la especie, la alimentación y la temperatura del agua.

La pupa se encuentra casi todo el tiempo en la superficie del agua. En aguas cálidas, la fase de pupa puede completarse en aproximadamente 2 días, aunque de la misma manera que en la fase larval, se prolongará con temperaturas más frías. Una vez que está preparada para mudar al estadio adulto, dentro de la cutícula pupal, ésta se vuelve muy oscura. Cuando la emergencia del mosquito adulto se va acercando, la pupa se mantiene en la superficie del agua y su abdomen se endereza gradualmente durante unos 10 a 15 minutos. Finalmente, el adulto emerge mediante la ingestión de aire, que causa la división del cefalotórax y la salida de la cutícula, situándose en la

superficie del agua (*Figura 26*). Este proceso transcurre en pocos minutos, y el adulto que emerge es capaz de llevar a cabo vuelos cortos, pero no podrá volar durante horas hasta que la cutícula esté totalmente esclerotizada. Las reservas energéticas del estadio de larva le permiten sobrevivir durante varios días (Foster y Walker, 2002).

Figura 26_ Fotografía de un mosquito adulto emergiendo (Tomada y modificada de: Russell, 2000).

Aunque en algunas especies la madurez sexual y el apareamiento ocurren en las horas posteriores a la emergencia del mosquito adulto, lo habitual es que tanto los machos como las hembras adultos se alimenten de azúcar durante los primeros 3-5 días, hasta obtener energía suficiente para alcanzar la madurez sexual y el apareamiento, así como para moverse en búsqueda de hospedadores vertebrados, aunque ambos sexos continúan alimentándose de azúcar durante su vida adulta. Las hembras suelen aparearse una única vez, mientras que los machos pueden reproducirse con varias hembras hasta que sus reservas de semen y secreciones de las glándulas accesorias se agotan, aunque éstas se reponen en pocos días.

Solo las hembras se alimentan de la sangre de los vertebrados. En la mayoría de las especies de mosquitos, la ingestión de sangre activa una serie de hormonas que inducen el desarrollo de los huevos, para el cual son necesarias proteínas, presentes en grandes cantidades en la hemoglobina y el suero de la sangre ingerida. Éstas aportan los aminoácidos necesarios para la síntesis de la vitelogenina, una proteína precursora de la yema del huevo, pero también sirven como sustrato para la obtención de lípidos y glucógeno, necesarios también para el desarrollo de los huevos.

La mayor parte de las hembras de mosquitos son anautógenas, es decir, sus folículos permanecen en reposo hasta que se alimentan de sangre, momento en el cual se inicia el desarrollo de un grupo de huevos maduros, fenómeno conocido con el nombre de concordancia gonotrófica. Algunas especies anautógenas no solo se alimentan al principio de cada ciclo gonotrófico (ciclo completo de producción de huevos, desde la ingestión de sangre hasta la ovoposición), sino que lo hacen también una o dos veces durante el desarrollo de los huevos. Sin embargo, las hembras de ciertas especies se caracterizan por ser autógenas, lo que implica que pueden desarrollar huevos sin necesidad de ingerir sangre, aunque éstas pueden ser autógenas facultativas u obligadas. Las primeras son aquéllas que desarrollan únicamente un grupo de huevos sin alimentarse de sangre, justo después de la emergencia, y únicamente si disponen de reservas energéticas suficientes; por su parte, las hembras autógenas obligadas carecen de estiletes, por lo que nunca se alimentan de sangre, sino que sobreviven a base de las reservas del estadio larval y de la ingestión de azúcar. En general, todos los huevos se desarrollan de forma sincronizada y alcanzan la madurez, con temperaturas favorables, en un período de tiempo de unos 2-5 días tras la ingestión de sangre. Por otro lado, las especies de mosquitos pueden ser univoltinas, cuando solo completan una generación por año, bivoltinas o multivoltinas, cuando son capaces de completar dos o más generaciones durante cada época de cría, respectivamente.

Dependiendo de la especie y las condiciones climáticas, los mosquitos pueden resistir el invierno o estaciones secas en forma de huevos, larvas o adultos. En climas fríos, la supervivencia al invierno se realiza en un estado de diapausa (Foster y Walker, 2002).

7.2.6 Especies de interés en la enfermedad del Zika

Después del primer aislamiento del ZIKV en mosquitos, llevado a cabo en el Bosque Zika de Uganda en el año 1948, un gran número de cepas han sido aisladas en la misma especie, *Aedes africanus*, muchas de ellas también en Uganda. Fuera de África, el primer aislamiento del ZIKV en mosquitos tuvo lugar en Malasia en el año 1969, en la especie *Aedes aegypti*, representando también el primer aislamiento en una especie diferente a *Aedes africanus* (Musso y Gubler, 2016).

Diallo et al. (2014) lograron detectar mediante aislamiento y RT-PCR la presencia del ZIKV en varias especies de mosquitos, concretamente en 10 especies del *género Aedes*, *Mansonia uniformis*, *Anopheles coustani* y *Culex perfuscus* (Diallo et al., 2014). En este mismo estudio se detectó la presencia del ZIKV en un pool de mosquitos machos de la especie *Aedes furcifer*, sugiriendo la posibilidad de que se infectaron por transmisión vertical, lo que constituiría un excelente mecanismo de mantenimiento del virus.

El primer estudio para analizar la competencia de un vector fue realizado en el año 1956 con la especie *Aedes aegypti*, revelando que esta especie es un vector potencial del ZIKV, capaz de transmitirlo durante 10 semanas. Sin embargo, la competencia de los vectores no depende únicamente de la especie, pues se ha demostrado que las poblaciones de una misma especie pueden presentar distinta capacidad para transmitir ciertos virus en función de su localización geográfica.

La especie *Aedes aegypti* parece ser el principal vector del ZIKV en ambientes urbanos, debido a su marcado carácter antropofílico, aunque es necesario investigar más sobre la posible implicación de otras especies. Se sospecha que *Aedes aegypti* fue el vector responsable del brote que tuvo lugar en Nueva Caledonia en el año 2014, así como del brote de 2013 en la Polinesia Francesa. La consideración de esta especie como principal vector del ZIKV se ha visto reforzada por el reciente brote en el continente americano, del que es responsable (Musso y Gubler, 2016).

A pesar de que no se ha confirmado su potencial para transmitir el ZIKV, la especie *Aedes albopictus* es considerada la más peligrosa en relación con la expansión del virus, constituyéndose teóricamente como un vector secundario junto a *Aedes aegypti*. Sin embargo, sí existen estudios que sugieren que esta especie es uno de los vectores potenciales del virus. Wong et al. (2013) comprobaron que las poblaciones de *Aedes albopictus* de Singapur pueden actuar como vectores potenciales del ZIKV. Asimismo, Grard et al. (2014) revelaron los primeros casos de infección por el ZIKV en Gabón, así como la presencia del ZIKV en mosquitos de la especie *Aedes albopictus*, que fue probablemente el vector responsable de su transmisión. Según el ECDC (2016c), diversos estudios recientes han sugerido que las poblaciones europeas de *Aedes albopictus* también son susceptibles al ZIKV. Así, dos poblaciones del sur de Francia

mostraron tasas de transmisión de 0-50% a los 14 días tras la infección. Otro estudio reveló tasas de transmisión de un 10% a los 10 días post-infección en una población de Niza (Francia). Finalmente, tasas de transmisión del 29% fueron detectadas a los 11 días post-infección en una población de Calabria (Italia).

Otras especies del género *Aedes*, especialmente *Aedes hensilli* y *Aedes polynesiensis*, son consideradas también como vectores potenciales del ZIKV. Se sospecha que *Aedes hensilli* fue el principal vector implicado en el brote de Yap de 2007, al igual que *Aedes polynesiensis* se consideró un vector secundario en el brote de la Polinesia Francesa, actuando junto a *Aedes aegypti*, que fue el vector principal (Ioos et al., 2014).

En definitiva, es evidente la necesidad de investigar más para determinar la implicación de las distintas especies de mosquitos en la transmisión del ZIKV. No obstante, tal y como proponen Musso y Gubler (2016), todos los estudios comentados ponen de manifiesto que al igual que el ZIKV no presenta predilección por ningún hospedador animal en concreto, tampoco parece existir preferencia por ningún vector en particular, pues todos los brotes acontecidos han demostrado que el ZIKV puede ser transmitido por diferentes vectores, a pesar de que ciertas especies puedan tener un mayor potencial.

7.2.6.1 Características morfológicas, distribución y ecología

Como se ha comentado anteriormente, el género *Aedes* se incluye dentro de la subfamilia Culicinae, a la que pertenecen la mayoría de las especies de mosquitos del mundo. Los adultos de la subfamilia Culicinae presentan una gran variabilidad morfológica. Los cortos palpos de las hembras, el escutelo trilobulado y las alas generalmente más amplias distinguen claramente a la subfamilia Culicinae de Anophelinae.

Las especies del género *Aedes* presentan un integumento de color marrón-negruzco y una probóscide larga y recta. Los palpos de las hembras son generalmente muy cortos, y los fémures y tibias se caracterizan por diferentes patrones de escamas oscuras y claras. El abdomen está cubierto por escamas planas y relativamente anchas, diferenciándose del abdomen de otras especies de la subfamilia Culicinae por su forma

afilada en los últimos segmentos, así como por presentar frecuentemente distintos cercos, que son generalmente alargados y rara vez redondeados (Becker et al., 2010).

7.2.6.1.1 Aedes (Stegomyia) aegypti (Linnaeus 1762)

Las hembras son de tamaño medio y de color oscuro, contrastando con las ornamentaciones blancas-plateadas que presentan en la cabeza, el escudo (principal área dorsal del tórax), las patas y el abdomen. Esta especie se distingue fácilmente de otras del subgénero *Stegomyia* por las características marcas blancas escutales en forma de lira (***Figura 27***). Los palpos tienen una longitud de un quinto de la longitud de la probóscide y escamas blancas en la mitad apical. El vértex (superficie dorsal de la cabeza) presenta una línea media con escamas blancas. Todas las tibias son oscuras en la parte anterior. Los tarsos anteriores y medios presentan una banda blanca basal en los tarsómeros I y II, y sus garras presentan un diente infrabasal. Los tarsos posteriores tienen una banda blanca basal amplia en los tarsómeros I-IV, mientras que el tarsómero V es totalmente blanco, y sus garras son simples (Becker et al., 2010).

Figura 27_ Fotografía de *Aedes aegypti* en la que se observa la marca blanca en forma de lira del escudo, que lo caracteriza (Tomada y modificada de: Sutter-Yuba Mosquito & Vector Control District, 2016).

Los machos presentan palpos de la misma longitud que la probóscide y con anillos blancos basales en los palpómeros II-IV. El margen posterior del tergo IX es muy cóncavo en el medio y sus lóbulos laterales son prominentes, con tres setas apicales (Becker et al., 2010).

Se cree que esta especie se originó en África, desde donde se expandió hacia otras áreas (ECDC, 2016e). Su distribución está limitada a regiones con temperaturas de hasta 10°C en los meses fríos, aunque ciertas poblaciones pueden extenderse en verano hacia regiones situadas más al norte, pero sin capacidad de sobrevivir al invierno. Hasta el año 1945 esta especie podía encontrarse en todos los países Mediterráneos, tales como Portugal, España, Francia, Italia, Grecia o Albania, pero actualmente ha sido erradicado por completo o rara vez es detectado en la mayoría de esos países (Becker et al., 2010). Según el ECDC (2016e), *Aedes aegypti* se encuentra actualmente distribuido en África, las zonas tropicales y subtropicales de los alrededores, el sudeste de Estados Unidos, Oriente Medio, el sudeste de Asia, el Pacífico, las islas de la India y el norte de Australia, mientras que los últimos datos relativos a Europa solo informan de su presencia en Madeira, Países Bajos y la costa noreste del Mar Negro (sur de Rusia y Georgia) (***Figura 28***).

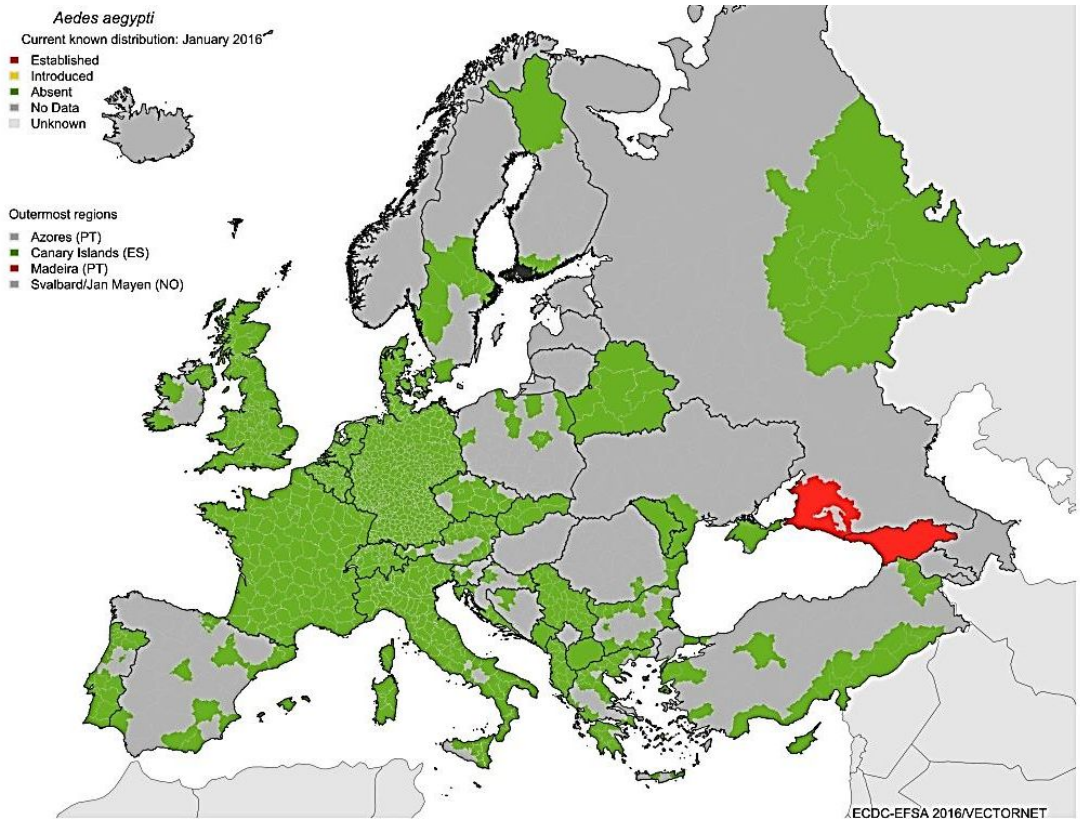

Figura 28_ Mapa de la distribución de *Aedes aegypti* en Europa hasta enero de 2016 (Tomada y modificada de: ECDC, 2016f).

En regiones subtropicales se encuentra frecuentemente en las inmediaciones de las poblaciones humanas. Sus larvas se desarrollan en una gran variedad de contenedores y recipientes de agua, como son tanques para el almacenamiento de agua, macetas, latas, botellas, neumáticos de vehículos desechados, etc., tanto dentro como fuera de las viviendas, en un radio de unos 500 metros alrededor de las mismas. También pueden criarse en la vegetación, como en los agujeros de los árboles. El agua donde se desarrollan las larvas suele ser limpia o con un contenido moderado en materia orgánica, y éstas pasan mucho tiempo alimentándose bajo el agua (Becker et al., 2010). *Aedes aegypti* es una especie multivoltina (ECDC, 2016e), y a temperaturas de entre 27 y 30°C, las larvas eclosionan a los 2 días de la ovoposición, la pupación tiene lugar a los 8 días y la emergencia del adulto se produce a los 9-10 días. Las hembras adultas se alimentan mayoritariamente durante el día en lugares sombreados, y solo ocasionalmente por la noche en habitaciones iluminadas. El intervalo de alimentación es de 2-4 días y muestran mayor preferencia por los humanos que por los animales. Los adultos no migran a grandes distancias y rara vez vuelan varios cientos de metros desde su lugar de cría, descansando con frecuencia en armarios o detrás de las puertas (Becker et al., 2010).

7.2.6.1.2 Aedes (Stegomyia) albopictus (Skuse 1895)

Las hembras presentan una probóscide con escamas negras y palpos con escamas blancas en la mitad apical y una longitud de aproximadamente un quinto de la longitud de la probóscide (Becker et al., 2010). La principal característica morfológica que diferencia a esta especie de otras similares, incluida *Aedes aegypti*, es la presencia en el escudo de una línea media de color blanco (***Figura 29***) (ECDC, 2016g). El vértex presenta amplias escamas blancas. Todas las tibias son oscuras en la parte anterior. Los tarsos anteriores y medios presentan una banda blanca basal en los tarsómeros I y II. Los tarsos posteriores tienen una banda blanca basal amplia en los tarsómeros I-IV, mientras que el tarsómero V es totalmente blanco. A diferencia de *Aedes* (*Stegomyia*) *aegypti*, todas las garras son simples, sin diente infrabasal (Becker et al., 2010).

Figura 29_ Fotografía de *Aedes albopictus* en la que se observa la línea media blanca del escudo, que lo caracteriza (Tomada y modificada de: Sutter-Yuba Mosquito & Vector Control District, 2016).

Los machos tienen palpos más largos que la probóscide, con anillos basales de color blanco en los palpómeros II-V. El margen posterior del tergo IX presenta una proyección destacable con forma de cuerno y un pequeño lóbulo setoso a cada lado.

Antiguamente, *Aedes albopictus* se encontraba distribuido principalmente por la mitad oriental del planeta y Oceanía, motivo por el cual es conocido como "mosquito tigre asiático". En 1985 fue detectado por primera vez en América, lo que representaba el comienzo de una rápida expansión por todo el mundo (Becker et al., 2010). En Europa fue detectado por primera vez en el año 1979, concretamente en Albania, pero desde entonces no se detectó su presencia en ningún país europeo hasta el año 1990, cuando se encontró en Italia. Hasta la actualidad, su presencia ha sido reportada en múltiples países de Europa (*Figura 30*), Oriente Medio, Asia, el Pacífico (incluidas Australia y Nueva Zelanda), América Central, Norteamérica, Sudamérica y África, por lo que se encuentra distribuido por todo el mundo (ECDC, 2016g).

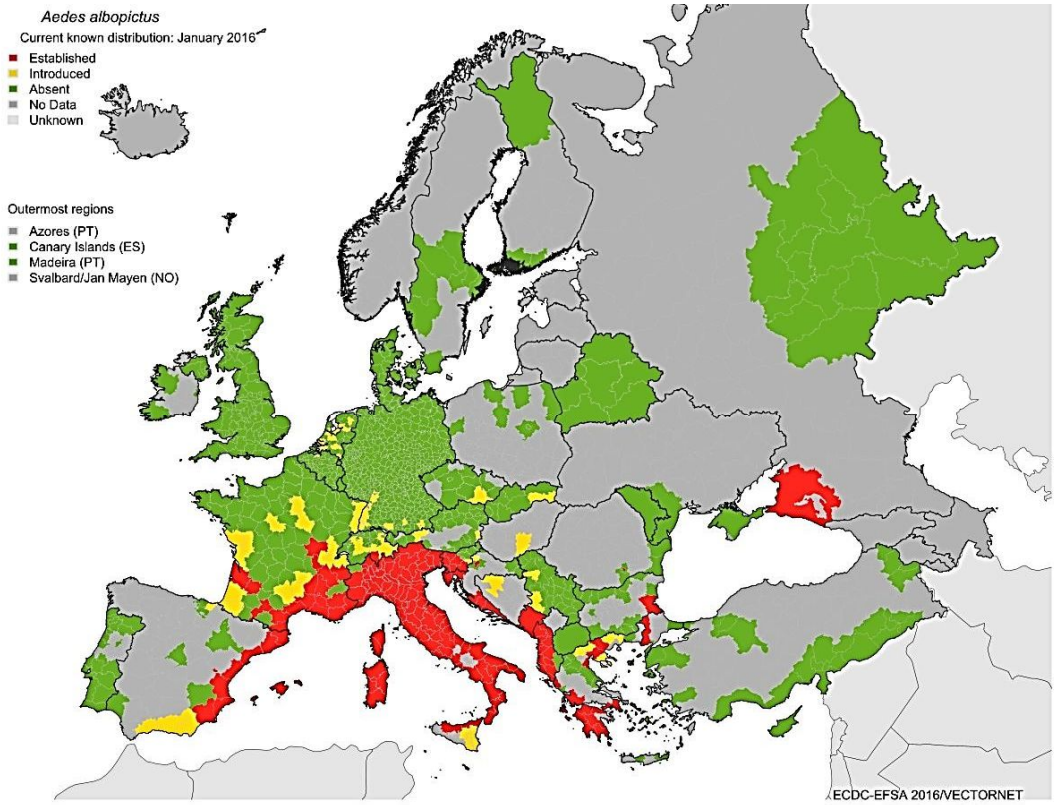

Figura 30_ Mapa de la distribución de *Aedes albopictus* en Europa hasta enero de 2016 (Tomada y modificada de: ECDC, 2016f).

Los estadios inmaduros se desarrollan en una gran variedad de contenedores de pequeño tamaño, como agujeros de los árboles y rocas, macetas, latas o neumáticos desechados. Los huevos son resistentes a la desecación, lo que permite su supervivencia en neumáticos usados que son transportados durante largas distancias, tal y como ocurrió en la introducción de este mosquito en Italia a principios de la década de los 90. En regiones tropicales y subtropicales se reproducen de forma continua durante todo el año, pero en zonas climáticas templadas, como es el caso de Europa, las poblaciones de *Aedes albopictus* muestran un estado de diapausa y sobreviven al invierno en fase de huevo (Becker et al., 2010). Es una especie multivoltina, capaz de completar entre 5 y 17 generaciones al año, y las hembras adultas se alimentan principalmente de sangre de humanos, aunque pueden alimentarse de múltiples animales domésticos y salvajes, incluidos mamíferos, reptiles, aves y anfibios (ECDC, 2016g). Esta característica lo convierte en un vector muy adecuado para la transmisión de diversos arbovirus que tienen como hospedadores principales a mamíferos y aves. Las hembras entran fácilmente en las viviendas

durante el atardecer y la noche, aunque también pueden picar de día fuera de las viviendas, en zonas de sombra (Becker et al., 2010).

7.2.7 Prevención y control

Teniendo en cuenta que no existe profilaxis ni tratamiento específico, la prevención de la enfermedad del Zika se basa, hasta el momento, casi exclusivamente en el control de los vectores (OMS, 2016a). Según Foster y Walker (2002), los cuatro objetivos que todos los programas de control de mosquitos deberían tener en común son la prevención de las picaduras, la reducción de las poblaciones de mosquitos hasta alcanzar densidades óptimas, minimizar el contacto entre mosquitos y vertebrados y reducir la longevidad de las hembras de mosquitos. Actuando en los diferentes campos, se puede contribuir a la interrupción de los ciclos de transmisión de patógenos.

Las medidas de control pueden dirigirse a los diferentes estadios de desarrollo de los mosquitos, por lo que pueden centrarse en la destrucción de los huevos, larvas o pupas en los contenedores de agua donde se desarrollan, o en la eliminación de los adultos en los ambientes donde vuelan, se alimentan o descansan. Diferentes métodos pueden ser utilizados para el control de los mosquitos, algunos más efectivos que otros, dependiendo de la especie en cuestión, pero la combinación de varias técnicas de forma integrada permitirá, en general, lograr una estrategia de control más óptima.

7.2.7.1 Protección personal

Es el método más sencillo y directo para abordar la prevención. Diversas medidas pueden reducir las picaduras de los mosquitos:

- Evitar la exposición al exterior en los momentos de mayor actividad de los mosquitos.
- Colocar mosquiteras en las ventanas para evitar su entrada a las viviendas o refugios de animales, así como en las camas, que pueden impregnarse además con piretroides sintéticos para repeler e incluso matar a los mosquitos que se posen.
- Utilizar redes para la cabeza, así como trajes de malla con capucha impregnados con insecticidas, que pueden llevarse encima de la ropa.

- Aplicar repelentes químicos para la piel o la ropa (Foster y Walker, 2002).
- Llevar ropa que cubra la mayor parte posible del cuerpo y preferiblemente de color claro.
- Cerrar las puertas y ventanas de las viviendas.

Cabe destacar que los repelentes utilizados deben contener DEET (N, N-dietil-3-metilbenzamida), IR3535 (3-[N-butil-N-acetil]-aminopropionato de etilo) o icaridina (2-[2-hidroxietil]piperidina-1-carboxilato de sec-butilo), y deben utilizarse de acuerdo a las instrucciones específicas de cada producto (OMS, 2016a).

7.2.7.2 Gestión ambiental

La gestión ambiental tiene como objetivo modificar el entorno para evitar o reducir lo máximo posible la propagación de los vectores, así como el contacto entre éstos y las personas. Se pueden distinguir tres tipos de gestión ambiental: la modificación ambiental, que consiste en realizar transformaciones físicas duraderas para reducir los hábitats de las larvas; la manipulación ambiental, basada en cambios temporales en los hábitats de los vectores, lo que implica la gestión de los recipientes que tengan una mayor importancia epidemiológica; y cambios en las viviendas y la conducta de las personas, para reducir el contacto con los vectores. Todas estas estrategias incluyen un amplio rango de posibles intervenciones, y teniendo en cuenta que los mosquitos del género *Aedes* son domésticos, las familias y la comunidad en general deben participar de forma activa en los programas de control, como por ejemplo en la eliminación de los criaderos de mosquitos en los hogares (OMS, 2016g).

Las medidas pueden aplicarse para alterar los lugares de descanso de los mosquitos adultos o el hábitat de las larvas, dificultando la ovoposición, la eclosión o el desarrollo de las mismas. Existen múltiples herramientas para modificar o eliminar las acumulaciones de agua donde típicamente tiene lugar la cría (***Figura 31***), como el alcantarillado subterráneo, el drenaje de la tierra, la eliminación de la basura o la trituración de neumáticos desechados, entre otras muchas (Foster y Walker, 2002). También debe considerarse la construcción de determinadas estructuras, para evitar que éstas puedan servir como hábitat para las larvas, así como la creación de un sistema de abastecimiento de agua potable adecuado (OMS, 2016g). Además, a nivel

individual, acciones como evitar la presencia de recipientes donde pueda acumularse agua (macetas, cubos, etc.), así como limpiarlos y vaciarlos con frecuencia, pueden contribuir eficazmente a la reducción de la cría de mosquitos (OMS, 2016a).

Figura 31_ Lugares típicos donde tiene lugar la cría de las larvas de mosquitos (Tomada y modificada de: Paupy et al., 2009).

7.2.7.3 Control químico

El control químico continúa siendo una herramienta esencial en las estrategias de control de las principales enfermedades transmitidas por vectores, especialmente en situaciones epidémicas. Los insecticidas utilizados en el control de mosquitos pertenecen a cuatro grupos químicos principales: hidrocarburos clorados, organofosforados, carbamatos y piretroides. Además de éstos, cabe destacar la utilización de un tipo especial de insecticidas conocidos como reguladores del crecimiento de los insectos (IGRs) (Becker et al., 2010).

Los insecticidas pueden tener como objetivo la eliminación de larvas o de individuos adultos. En el caso de los larvicidas, se aplican en volúmenes de agua donde exista desarrollo de larvas o que sean susceptibles del mismo. Aunque su uso está muy extendido, debe considerarse un método complementario a la gestión ambiental, por lo que debería limitarse a aquellos recipientes que no puedan ser tratados o eliminados por otros métodos. Los larvicidas aplicados deben tener una toxicidad baja para otras especies y no deben modificar de forma importante las características sensoriales del agua (OMS, 2016g). La utilización de un tipo u otro de larvicida, así como la formulación, dependerán de la biología del mosquito que se quiere controlar, del tipo y tamaño del hábitat, del método de aplicación, de la composición del agua y de la presencia de otros organismos que puedan verse afectados de forma negativa.

Por su parte, los adulticidas o imagocidas se aplican en lugares de descanso de los mosquitos o en el aire de zonas donde vuelan (Foster y Walker, 2002). Existen diferentes técnicas y equipos para la aplicación de los insecticidas, de los cuales los más utilizados en el control de mosquitos son: la bomba de compresión manual; los nebulizadores, aerosoles y nebulizadores térmicos de accionamiento a motor; y los equipos de aplicación aérea, utilizados en situaciones de emergencia y programas a gran escala (Becker et al., 2010). Pueden aplicarse como tratamientos de superficies con efecto residual o como tratamientos de espacios. La fumigación de zonas interiores con efecto residual se basa en la aplicación de insecticidas de acción prolongada sobre las paredes y techos de las viviendas y refugios de animales domésticos, con la finalidad de eliminar a los mosquitos adultos que se posen en dichos lugares. Por su parte, la fumigación de espacios debe limitarse únicamente a situaciones de emergencia, cuando sea necesaria para erradicar o prevenir una epidemia (OMS, 2016g).

Un factor muy importante a tener en cuenta en el control químico son las resistencias a los insecticidas que han desarrollado muchas poblaciones de mosquitos (Foster y Walker, 2002).

7.2.7.4 Control biológico

El control biológico se basa en la introducción de organismos depredadores o parásitos de las especies que se quieren controlar, o bien organismos capaces de competir con ellas o reducirlas de cualquier otro modo (OMS, 2016g).

Los predadores de los estadios inmaduros de los mosquitos son, en general, más efectivos que los de las formas adultas, en parte porque éstos son mucho más móviles, mientras que las larvas y pupas se encuentran muy concentradas en los lugares de cría, así como por los hábitos nocturnos de los adultos, que pueden evadir a muchos predadores. Entre los predadores vertebrados se encuentran peces, destacando la especie *Gambusia affinis*, que es el predador acuático de mosquitos más conocido y ampliamente distribuido, anfibios, aves y murciélagos. Entre los predadores invertebrados destacan, entre otros, las hidras, turbelarios, arañas, ácaros, crustáceos

y múltiples tipos de insectos, como libélulas, tricópteros e incluso algunos mosquitos carnívoros, como el género *Toxorhynchites*.

Entre los parásitos, destacan como grupo más importante los nematodos, concretamente dos familias: Steinernematidae y Mermithidae. La primera incluye parásitos efectivos de insectos terrestres, mientras que a la familia Mermithidae pertenecen parásitos acuáticos importantes en el control de mosquitos, como el género *Romanomermis* (*Figura 32*), de gran interés. Las larvas de estos nematodos penetran la cutícula de las larvas de insectos, se desarrollan en su interior y finalmente las abandonan penetrando de nuevo su cutícula, lo que conlleva su muerte (Becker et al., 2010).

Figura 32_ Fotografía del parásito *Romanomermis culicivorax* saliendo de una larva de *Aedes spp*. mediante la perforación de su cutícula (Tomada y modificada de: Becker et al., 2010).

En las últimas décadas, las investigaciones se han centrado en el descubrimiento de una gran variedad de agentes entomopatógenos, entre los que se encuentran hongos (como el género *Coelomomyces*), protozoos, bacterias y virus (como los virus iridiscentes). Los protozoos incluyen el mayor número de parásitos de insectos, siendo los más conocidos los microsporidios, que son parásitos intracelulares, como el género *Nosema* (Becker et al., 2010).

A pesar del gran número de parásitos y patógenos que existen, la mayoría se encuentran en fase de desarrollo o presentan una efectividad limitada, por lo que no son utilizados en programas de control de vectores. Dentro de las bacterias existe una

importante excepción, representada por la especie *Bacillus thuringiensis israelensis*, que ha sido comercializada desde su descubrimiento en 1975 (Foster y Walker, 2002) y cuyo efecto se debe a que produce, durante la esporulación, toxinas proteicas que son altamente tóxicas para las larvas de mosquitos (Becker et al., 2010).

7.2.7.5 Control genético

El concepto de control genético incluye en la actualidad un amplio rango de tecnologías y estrategias cuya aplicación en el control de los mosquitos se puede llevar a cabo principalmente de dos formas: la eliminación de poblaciones completas de determinadas especies de mosquitos mediante la liberación en grandes cantidades de mosquitos machos modificados, capaces de aparearse con las hembras sin producir descendencia fértil, o bien el reemplazo de las poblaciones utilizando herramientas genéticas para introducir mosquitos refractarios a una determinada enfermedad, que irán progresivamente reemplazando a las poblaciones indígenas no refractarias. Este último enfoque no es actualmente tan viable como el primero para su aplicación.

El control genético no es una alternativa a las medidas convencionales, sino un mecanismo adicional que puede proporcionar importantes ventajas, como la posibilidad de intervenir en lugares donde la aplicación de otras técnicas no sería posible (Becker et al., 2010).

7.2.7.6 Control físico

Se define como la supresión de los insectos por medios físicos o mecánicos, e incluye técnicas aplicables al control tanto de formas inmaduras como de adultos. Entre las primeras se encuentra la utilización de aceites de petróleo, perlas de poliestireno y determinadas sustancias que crean una película en la superficie del agua. Por otro lado, la captura masiva representa el principal método físico aplicable en el control de adultos (Becker et al., 2010).

8. SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA ACTUAL Y PERSPECTIVAS

Según la OMS (2016b), entre el 1 de enero de 2007 y el 15 de junio de 2016, un total de 64 países y territorios han notificado la transmisión autóctona del ZIKV por vectores, de los cuales 46 países no habían detectado hasta el año 2015 indicios de circulación del ZIKV. Solo 4 países o territorios de los que notificaron la transmisión entre 2007 y 2014 no la han comunicado en la actualidad. El último brote registrado hasta el momento es el de Cabo Verde, que tuvo su inicio en noviembre de 2015. La *Figura 33* refleja la situación epidemiológica a nivel mundial hasta el 20 de mayo de 2016, sin que se hayan producido cambios entre esta fecha y el 15 de junio de 2016.

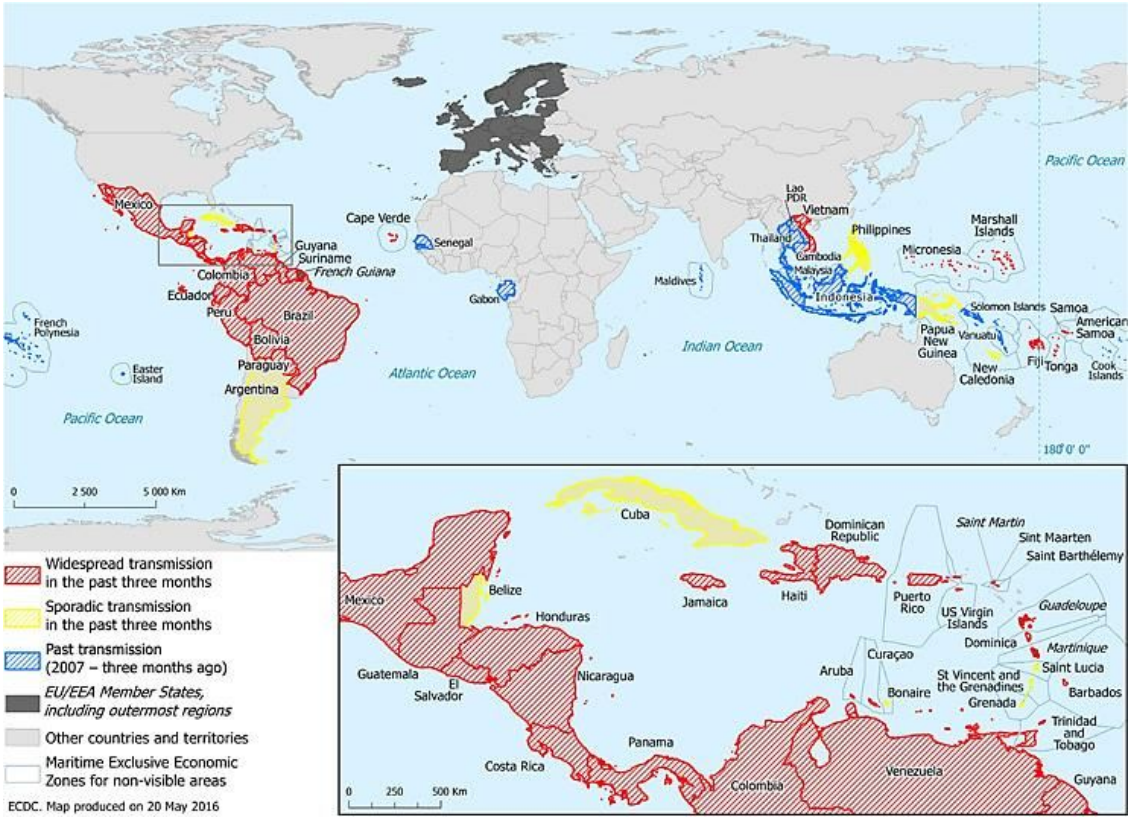

Figura 33_ Mapa que muestra los países que han reportado casos confirmados de infección autóctona por el virus del Zika en los últimos tres meses, hasta el 20 de mayo de 2016 (Tomada y modificada de: ECDC, 2016c).

La expansión del virus del Zika hacia Norteamérica y África parece ser inminente, dado que en ambos está presente su principal vector, *Aedes aegypti*. Asimismo, tal y como propone el ECDC (2016c), su llegada al continente europeo no puede ser excluida, puesto que varios estudios experimentales sugieren la competencia en la transmisión del ZIKV de vectores allí presentes. La introducción o no del ZIKV dependerá

finalmente de la conjunción de diferentes factores relativos a los mosquitos, al virus y al medio ambiente. El riesgo de transmisión local en Europa debe considerarse, en definitiva, entre bajo y moderado, pues aunque *Aedes albopictus* parece ser un vector potencial del ZIKV, las poblaciones europeas de esta especie han mostrado una baja competencia. Sin embargo, cabe destacar que las circunstancias del futuro más próximo plantean un mayor riesgo. Así, la llegada de viajeros en la fase virémica de la infección es un hecho totalmente esperable, a lo que se une el lógico incremento de la actividad de *Aedes albopictus* en verano y otoño, combinación que implica la necesidad de considerar la llegada del ZIKV a Europa como un fenómeno posible.

El riesgo en las regiones ultraperiféricas (como Madeira o las Islas Canarias) y países y territorios de ultramar (como Nueva Caledonia) de la Unión Europea es considerablemente mayor, debido a la presencia en muchos de ellos de vectores competentes, incluido *Aedes aegypti*, a lo que se unen unas condiciones climáticas favorables para los vectores, el turismo y la ausencia de inmunidad en la población.

Por otra parte, la amenaza del cambio climático constituye otro factor muy importante a tener en cuenta en el futuro, pues debido al aumento de las temperaturas, estamos presenciando la colonización de nuevos territorios por parte de los mosquitos. Según el ECDC (2016g), es probable que la expansión de *Aedes albopictus* en Europa tenga lugar principalmente desde la cuenca Mediterránea, hacia el este y hacia el oeste, así como en las zonas costeras de Grecia, Turquía y los países balcánicos. La incorporación del condicionante del cambio climático a los mapas de riesgo ha revelado otro fenómeno particular, pues es posible que con el tiempo las poblaciones de *Aedes albopictus* comiencen a asentarse más en el norte de Europa, debido al incremento de las temperaturas y a las condiciones de humedad, y su presencia se reduzca ligeramente en las regiones del sur, en las que los veranos son mucho más secos y calurosos. Actualmente, las temperaturas invernales y las temperaturas medias anuales constituyen los principales factores limitantes de su avance por Europa. Respecto a *Aedes aegypti*, por el momento parece muy improbable su llegada a Europa, pues a diferencia de *Aedes albopictus*, no tiene la capacidad de sobrevivir en inviernos templados, pero el cambio climático podría permitir en un futuro su distribución por este continente (ECDC, 2016e).

Más allá del estado de vigilancia en el que se encuentran todos los países europeos, la atención mundial se centra actualmente en dos acontecimientos: los Juegos Olímpicos y los Juegos Paralímpicos de Río de Janeiro 2016, que se celebrarán entre el 5 y el 21 de agosto y entre el 7 y el 18 de septiembre, respectivamente (ECDC, 2016c). Según la Organización Mundial de la Salud, las evaluaciones realizadas sobre la situación de la enfermedad del Zika en Brasil indican que la cancelación de estos eventos o su celebración en otros lugares no influirían de forma significativa en la propagación internacional del ZIKV (OMS, 2016h). Entre los principales motivos que han condicionado esta decisión, destaca el hecho de que en la época en la que van a tener lugar es invierno en Brasil, con temperaturas diarias de 19-26°C, lo que reduce de manera importante el riesgo de transmisión, pues aunque *Aedes aegypti* está presente durante todo el año, su capacidad vectorial disminuye drásticamente con temperaturas mínimas inferiores a 22-24°C (Codeço et al., 2016). Sin embargo, numerosos científicos de todo el mundo han comunicado a la OMS su preocupación, aportando argumentos científicos con el fin de que la situación sea reconsiderada, entre los que destacan: las graves complicaciones neurológicas en neonatos y adultos, cuya relación con el ZIKV es plenamente apoyada por un consenso científico internacional, así como el desconocimiento sobre otras posibles consecuencias clínicas de la enfermedad; la elevada incidencia de la enfermedad en Rio de Janeiro; el incremento progresivo de la transmisión vectorial, a pesar de los programas de erradicación de mosquitos instaurados; y la debilidad del sistema sanitario de este territorio, incapaz de hacer frente a la epidemia (Rio Olympics Later, 2016).

Independientemente de las opiniones personales, parece evidente que la asistencia de aproximadamente 500.000 turistas a un territorio en el transcurso de una epidemia, así como el regreso de una parte de los mismos a territorios que se encuentran en plena estación estival, implican un riesgo elevado de dispersión. La amplia distribución de los vectores potenciales del virus del Zika, la existencia de otras vías de transmisión adicionales, las graves complicaciones que puede provocar, el cambio climático y la globalización del comercio y del turismo crean un escenario epidemiológico alarmante, y aunque es probable que no lo sea en tal grado, se ampara actualmente en el profundo desconocimiento sobre la enfermedad.

9. VALORACIÓN CRÍTICA PERSONAL

Tras llevar a cabo esta revisión bibliográfica, cuatro aspectos de muy diversa índole podrían analizarse con especial atención: la necesidad de investigar mucho más sobre la enfermedad del Zika, su importancia clínica, la influencia de la actividad humana y el riesgo que implica la celebración de los Juegos Olímpicos y Paralímpicos de Río de Janeiro 2016.

En primer lugar, la profunda falta de conocimiento debe considerarse un factor de gran importancia, puesto que es uno de los motivos que determinan la situación que estamos presenciando en la actualidad. Si analizamos toda la información recopilada, podemos obtener una conclusión clara: la mayoría de los aspectos que definen a la enfermedad no son todavía bien conocidos. Solo considerando sus características epidemiológicas, una gran cantidad de incógnitas permanecen sin resolver, y su repercusión en la lucha contra esta enfermedad es considerable. Así, conocer el papel que desempeñan los primates no humanos como reservorios salvajes aportaría información muy valiosa sobre el mantenimiento de este virus en la naturaleza, además de ofrecer nuevas posibilidades de vigilancia, utilizando a estos animales como centinelas para prever posibles brotes. El mayor conocimiento de éste y otros muchos aspectos epidemiológicos podría aclarar, además, si realmente la enfermedad del Zika puede considerarse una zoonosis, lo que determinaría importantes implicaciones en los animales, o si por el contrario es una enfermedad de importancia exclusivamente humana.

Por otro lado, el hecho de que no hayan sido identificadas las especies que pueden actuar como vectores implica una situación de alarma que podría reducirse si se demostrase que *Aedes albopictus* no es un vector potencial del virus del Zika, aunque esto parece improbable. Además, el temor a la expansión mundial del virus se ve favorecido por las escasas posibilidades de lucha, que se reducen casi exclusivamente al control de los vectores. Como éstos, otros muchos aspectos, como sus potenciales consecuencias clínicas y las características anatomopatológicas de la enfermedad del Zika, deben ser todavía esclarecidos, por lo que es evidente la importancia de que las investigaciones científicas continúen su desarrollo tal y como lo hacen en la actualidad,

pues es evidente que el gran impulso que han experimentado a partir del año 2013 (*Figura 34*) ha generado información de gran interés.

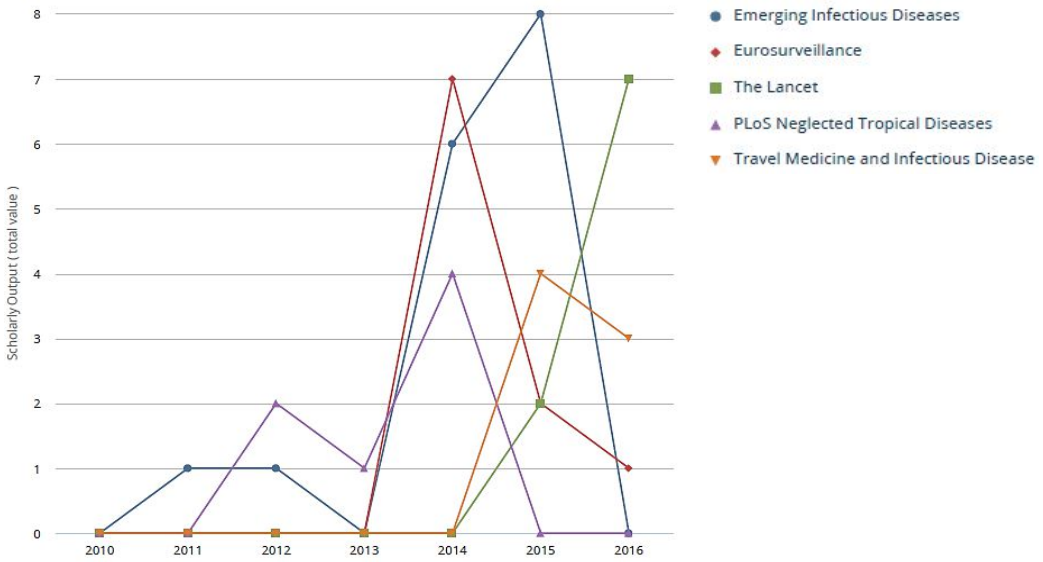

Figura 34_ Producción académica de las 5 principales fuentes de información de Scopus sobre la enfermedad del Zika entre los años 2010 y 2015 (Tomada y modificada de: Elsevier Research Intelligence, 2016).

Hasta hace relativamente poco tiempo, la enfermedad del Zika ha sido considerada una enfermedad leve cuyas consecuencias no iban más allá de un cuadro típicamente gripal, sin complicaciones graves ni posibilidad de desenlace fatal. Sin embargo, tras el brote iniciado en el año 2013 en la Polinesia Francesa, la atribución de graves complicaciones neurológicas a la infección por el virus del Zika ha ido adquiriendo cada vez más relevancia, hasta llegar a una situación en la que el gran incremento de casos de microcefalia y del síndrome de Guillain-Barré ofrecen pocas dudas de su relación con este virus.

Este fenómeno pone de manifiesto algunos errores que el ser humano tiende a cometer de forma repetida, pues son muchas las enfermedades que no se consideran importantes hasta que, bajo determinadas circunstancias, generan epidemias de gran calibre. Y es que, en relación con esto, son múltiples los factores que en un corto período de tiempo pueden transformar una enfermedad desconocida en una enfermedad emergente capaz de poner en riesgo la salud pública mundial, como son la ausencia de inmunidad en territorios no endémicos, las diferentes condiciones climáticas de los mismos o las mutaciones del agente causal, tal y como se sospecha que ha ocurrido con la enfermedad del Zika. Por este motivo, puede deducirse que la

infravaloración de las enfermedades infecciosas no conlleva más que posibles complicaciones, y que su prevención debe primar siempre sobre su control.

La introducción de vectores y enfermedades infecciosas en nuevos territorios es siempre la consecuencia de una combinación de factores, y aunque en ocasiones el origen de los brotes no es identificado con precisión, es evidente la intervención del ser humano en todos ellos, de uno u otro modo. Así, mientras se sospecha que el virus del Zika penetró en el continente americano a través de deportistas infectados que participaban en un campeonato internacional de carreras de canoas, el mosquito *Aedes albopictus* fue capaz de llegar a Italia gracias al comercio de neumáticos desechados. Éstos son solo algunos ejemplos que reflejan las repercusiones del actual modo de vida, en el que la globalización implica el riesgo de introducir nuevos peligros. No se debe dejar a un lado la influencia del cambio climático, gracias al cual es posible que muchos de estos peligros, ya sean vectores o agentes patógenos, se establezcan en territorios donde no podrían sobrevivir bajo sus condiciones climáticas naturales.

Finalmente, la celebración o no de los Juegos Olímpicos y Paralímpicos en Brasil es un tema de absoluta controversia, puesto que la incorporación de condicionantes económicos y políticos a los sanitarios determina una gran complejidad en la toma de decisiones. Además, la infundada alarma mediática que han despertado ciertos brotes recientes de enfermedades infecciosas genera opiniones opuestas entre la población, con posturas que abogan por una menor preocupación frente a otras que priorizan la preparación ante posibles brotes. Sin embargo, independientemente de la influencia de dichos factores, existen varios aspectos a tener en cuenta. En primer lugar, la llegada de un número tan elevado de personas a un país afectado por una epidemia supone por sí solo un importante factor de riesgo. Por otra parte, este riesgo se ve incrementado por el hecho de que el regreso de muchos de los viajeros tendrá lugar en verano, la estación de mayor actividad de los mosquitos, vectores de esta enfermedad. Si a ello sumamos la presencia de sus vectores potenciales en muchas partes del mundo, la influencia del cambio climático y la posible transmisión sexual, no puede excluirse la posibilidad de que la celebración de los Juegos Olímpicos tenga repercusiones epidemiológicas importantes, y aunque nunca es seguro que esto pueda ocurrir, deberían adoptarse tantas medidas preventivas como sea posible.

10. CONCLUSIONES

- La enfermedad del Zika se encuentra actualmente en el momento álgido de su historia, por lo que la bibliografía científica sobre la misma presenta un estado de actualización constante.

- Muchos aspectos relevantes sobre la enfermedad, especialmente relacionados con su epidemiología y sus consecuencias clínicas, no se conocen con exactitud, lo que influye decisivamente en la actual situación de alarma.

- Hasta el momento, las únicas posibilidades de lucha contra la enfermedad son las medidas de control de los vectores.

- Los efectos de la actividad humana, especialmente la globalización y el cambio climático, favorecen considerablemente la propagación de las enfermedades transmitidas por vectores, incluyendo la enfermedad del Zika.

- Aunque se considere que el riesgo de expansión del virus del Zika por Europa es bajo-moderado, no puede excluirse tal posibilidad hasta que se demuestre que la capacidad vectorial de *Aedes albopictus* no es suficiente para permitirla.

- La celebración en Brasil de los Juegos Olímpicos y Paralímpicos plantea, al menos teóricamente, un riesgo elevado de dispersión del virus del Zika.

- La enfermedad del Zika constituye una nueva enfermedad emergente, por lo que es previsible que el desarrollo de nuevas investigaciones y medidas de prevención y control será una realidad en los próximos años.

11. BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia EFE** (2016). Una farmacéutica india anuncia que desarrolla una vacuna contra el zika. http://www.efe.com/efe/espana/sociedad/una-farmaceutica-india-anuncia-que-desarrolla-vacuna-contra-el-zika/10004-2828650
- **Atkinson** B., Hearn P., Afrough B., Lumley S., Carter D., Aarons E. J., Simpson A. J., Brooks T. J., Hewson R. (2016). Detection of Zika Virus in Semen. *Emerging Infectious Diseases*, 22 (5):940. http://dx.doi.org/10.3201/eid2205.160107
- **Ayres** C. F. J. (2016). Identification of Zika virus vectors and implications for control. *The Lancet Infectious Diseases*, 16 (3):278 – 279. http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00073-6
- **Becker** N., Petrić D., Zgomba M., Boase C., Dahl C., Madon M., Kaiser A. (2010). Mosquitoes and Their Control (Second Edition). Springer, Berlín. 608 pp.
- **Blázquez** A-B., Escribano-Romero E., Merino-Ramos T., Saiz J. C., Martín-Acebes M. A. (2014). Stress responses in flavivirus-infected cells: activation of unfolded protein response and autophagy. *Frontiers in Microbiology*, 5:266. http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2014.00266
- **Brasil** P., Pereira J. P. Jr., Raja C., Damasceno L., Wakimoto M., Ribeiro R. M., Carvalho P., Machado A., Abreu L. M., Cotrim D., Calvet G. A., Neves E. S., Moreira M. E., Rodrigues A. E., Nassar P. R., Janzen C., Valderramos S. G., Cherry J. D., Bispo A. M., Nielsen-Saines K. (2016). Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro – Preliminary Report. *The New England Journal of Medicine*. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1602412
- **Briant** L., Desprès P., Choumet V., Missé D. (2014). Role of skin inmune cells on the host susceptibility to mosquito-borne viruses. *Virology*, 464 – 465:26 – 32. http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2014.06.023

- **Calvet** G., Aguiar R. S., Melo A. S. O., Sampaio S. A., de Filippis I., Fabri A., Araujo E. S. M., de Sequeira P. C., de Mendonça M. C. L., de Oliveira L., Tschoeke D. A., Schrago C. G., Thompson F. L., Brasil P., dos Santos F. B., Nogueira R. M. R., Tanuri A., de Filippis A. M. B. (2016). Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *The Lancet Infectious Diseases*, 16 (6):653 – 660.
  http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00095-5
- **Chen** R., Vasilakis N. (2011). Dengue – Quo tu et quo vadis? *Viruses*, 3(9):1562 – 1608.
  http://dx.doi.org/10.3390/v3091562
- **Codeço** C., Villela D., Gomes M. F., Bastos L., Cruz O., Struchiner C., Carvalho L. M., Coelho F. (2016). Zika is not a reason for missing the Olympic Games in Rio de Janeiro: response to the open letter of Dr Attaran and colleagues to Dr Margaret Chan, Director-General, WHO, on the Zika threat to the Olympic and Paralympic Games. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 111 (6):414 – 415.
  http://dx.doi.org/10.1590/0074-02760160003
- **Darwish** M. A., Hoogstraal H., Roberts T. J., Ahmed I. P., Omar F. (1983). A sero-epidemiological survey for certain arboviruses (*Togaviridae*) in Pakistan. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 77 (4):442 – 445.
  http://dx.doi.org/10.1016/0035-9203(83)90106-2
- **Del Ángel** R. M. (2006). Entrada del virus del dengue: Moléculas que pueden modular la patogenia viral. *Cinvestav*, 3:38 – 43.
  http://www.cinvestav.mx/Portals/0/SiteDocs/Sec_Difusion/RevistaCinvestav/julio-septiembre2006/entrada%20dengue.pdf
- **Diallo** D., Sall A. A., Diagne C. T., Faye O., Faye O., Ba Y., Hanley K. A., Buenemann M., Weaver S. C., Diallo M. (2014). Zika Virus Emergence in Mosquitoes in Southeastern Senegal, 2011. *PLOS ONE*, 9 (10):e109442.
  http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0109442

- **Dick** G. W. A., Kitchen S. F., Haddow A. J. (1952). Zika virus (I). Isolations and serological specificity. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 46 (5):509 – 520. http://dx.doi.org/10.1016/0035-9203(52)90042-4
- **Duffy** M. R., Chen T-H., Hancock W. T., Powers A. M., Kool J. L., Lanciotti R. S., Pretrick M., Marfel M., Holzbauer S., Dubray C., Guillaumot L., Griggs A., Bel M., Lambert A. J., Laven J., Kosoy O., Panella A., Biggerstaff B. J., Fischer M., Hayes E. B. (2009). Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *The New England Journal of Medicine*, 360:2536 – 2543. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0805715
- **Dupont-Rouzeyrol** M., O´Connor O., Calvez E., Daures M., John M., Grangeon J-P., Gourinat A-C. (2015). Co-infection with Zika and Dengue Viruses in 2 Patients, New Caledonia, 2014. *Emerging Infectious Diseases*, 21 (2):381 – 382. http://dx.doi.org/10.3201/eid2102.141553
- **Elsevier Research Intelligence** (2016). Zika Virus ScyVal Analysis. https://www.elsevier.com/__data/assets/pdf_file/0018/151650/ZikaVirus_SciValAnalysis_07Apr2016.pdf
- **European Centre for Disease Prevention and Control** (2014). Rapid risk assessment 14 February 2014: Zika virus infection outbreak, French Polynesia. http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Zika-virus-French-Polynesia-rapid-risk-assessment.pdf
- **European Centre for Disease Prevention and Control** (2016a). Epidemiological update: Outbreaks of Zika virus and complications potentially linked to the Zika virus infection. http://ecdc.europa.eu/en/press/news/_layouts/forms/News_DispForm.aspx?ID=1415&List=8db7286c-fe2d-476c-9133-18ff4cb1b568&Source=http%3A%2F%2Fecdc%2Eeuropa%2Eeu%2Fen%2Fhealthtopics%2Fzika_virus_infection%2FPages%2Fepidemiological-updates%2Easpx

- **European Centre for Disease Prevention and Control** (2016b). Rapid risk assessment 21 January 2016: Zika virus disease epidemic: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome (first update). http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/rapid-risk-assessment-zika-virus-first-update-jan-2016.pdf
- **European Centre for Disease Prevention and Control** (2016c). Rapid risk assessment 20 May 2016: Zika virus disease epidemic (sixth update). http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika%20virus%20rapid%20risk%20assessment%2010-05-2016.pdf
- **European Centre for Disease Prevention and Control** (2016d). Rapid risk assessment 24 November 2015: Microcephaly in Brazil potentially linked to the Zika virus epidemic. http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-microcephaly-Brazil-rapid-risk-assessment-Nov-2015.pdf
- **European Centre for Disease Prevention and Control** (2016e). *Aedes aegypti*. Última fecha de consulta: 6 de junio de 2016. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/vectors/mosquitoes/Pages/aedes-aegypti.aspx#C2
- **European Centre for Disease Prevention and Control** (2016f). Mosquito maps. Última fecha de consulta: 6 de junio de 2016. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/vectors/vector-maps/Pages/VBORNET_maps.aspx
- **European Centre for Disease Prevention and Control** (2016g). *Aedes albopictus*. Última fecha de consulta: 6 de junio de 2016. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/vectors/mosquitoes/Pages/aedes-albopictus.aspx#C3
- **Faye** O., Freire C. C. M., Iamarino A., Faye O., de Oliveira J. V. C., Diallo M., Zanotto P. M. A., Sall A. A. (2014). Molecular Evolution of Zika Virus during Its Emergence in the 20th Century. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 8 (1):e2636. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0002636

- **Folha de S. Paulo** (2015). Campinas registra caso de vírus Zika após transfusão de sangue. http://www1.folha.uol.com.br/cotidiano/2015/12/1719589-campinas-registra-caso-de-virus-zika-apos-transfusao.shtml
- **Fontes** B. M. (2016). Zika virus-related hypertensive iridocyclitis. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 79 (1):63. http://dx.doi.org/10.5935/0004-2749.20160020
- **Foster** W. A., Walker E. D. (2002). Mosquitoes (Culicidae). En: "Medical and Veterinary Entomology (First Edition)". Editores: G. Mullen y L. Durden. Elsevier, San Diego. pp. 203 – 262.
- **Grard** G., Caron M., Mombo I. M., Nkoghe D., Ondo S. M., Jiolle D., Fontenille D., Paupy C., Leroy E. M. (2014). Zika Virus in Gabon (Central Africa) – 2007: A New Threat from *Aedes albopictus*? *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 8 (2):e2681. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0002681
- **Haddow** A. D., Schuh A. J., Yasuda C. Y., Kasper M. R., Heang V., Huy R., Guzman H., Tesh R. B., Weaver S. C. (2012). Genetic Characterization of Zika Virus Strains: Geographic Expansion of the Asian Lineage. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 6 (2):e1477. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0001477
- **Hamel** R., Dejarnac O., Wichit S., Ekchariyawat P., Neyret A., Luplertlop N., Perera-Lecoin M., Surasombatpattana P., Talignani L., Thomas F., Cao-Lormeau V-M., Choumet V., Briant L., Desprès P., Amara A., Yssel H., Missé D. (2015). Biology of Zika Virus Infection in Human Skin Cells. *Journal of Virology*, 89 (17):8880 – 8896. http://dx.doi.org/10.1128/JVI.00354-15
- **International Committee on Taxonomy of Viruses** (2016). Virus Taxonomy: 2015 Release. Última fecha de consulta: 2 de junio de 2016. http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp

- **Ioos** S., Mallet H-P., Goffart I. L., Gauthier V., Cardoso T., Herida M. (2014). Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Médecine et maladies infectieuses*, 44 (7):302 – 307. http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2014.04.008
- **Kokernot** R. H., Casaca V. M. R., Weinbren M. P., McIntosh B. M. (1965). Survey for antibodies against arthropod-borne viruses in the sera of indigenous residents of Angola. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 59 (5):563 – 570. http://dx.doi.org/10.1016/0035-9203(65)90159-8
- **Kuno** G., Chang G-J. J., Tsuchiya K. R., Karabatsos N., Cropp C. B. (1998). Phylogeny of the Genus *Flavivirus*. *Journal of Virology*, 72 (1):73 – 83. http://jvi.asm.org/content/72/1/73.long
- **Lanciotti** R. S., Kosoy O. L., Laven J. J., Velez J. O., Lambert A. J., Johnson A. J., Stanfield S. M., Duffy M. R. (2008). Genetic and Serologic Properties of Zika Virus Associated with an Epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerging Infectious Diseases*, 14 (8):1232 – 1239. http://dx.doi.org/10.3201/eid1408.080287
- **Macnamara** F. N. (1954). Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 48 (2):139 – 145. http://dx.doi.org/10.1016/0035-9203(54)90006-1
- **Marrs** C., Olson G., Saade G., Hankins G., Wen T., Patel J., Weaver S. (2016). Zika Virus and Pregnancy: A review of the Literature and Clinical Considerations. *American Journal of Perinatology*, 33 (7):625 – 639. http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1580089
- **MedlinePlus** (2016). Síndrome de Guillain-Barré. Última fecha de consulta: 30 de mayo de 2016. https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000684.htm

- **Melo** A. S. O., Malinger G., Ximenes R., Szejnfeld P. O., Alves S., Bispo A. M. (2016). Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 47 (1):6 – 7.
  http://dx.doi.org/10.1002/uog.15831
- **Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad** (2016). Casos diagnosticados. Última fecha de consulta: 26 de junio de 2016.
  http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/zika/casosDiagnosticados/home.htm
- **Mosquito Taxonomic Inventory** (2016). Tribe Aedini Neveu-Lemaire, 1902. Última fecha de consulta: 3 de junio de 2016.
  http://mosquito-taxonomic-inventory.info/node/12739
- **Musso** D. (2015). Zika Virus Transmission from French Polynesia to Brazil. *Emerging Infectious Diseases*, 21 (10):1887.
  http://dx.doi.org/10.3201/eid2110.151125
- **Musso** D., Gubler D. J. (2016). Zika Virus. *Clinical Microbiology Reviews*, 29 (3):487 – 524.
  http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00072-15
- **Musso** D., Nilles E. J., Cao-Lormeau V. M. (2014). Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clinical Microbiology and Infection*, 20 (10):O595 – O596.
  http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12707
- **Musso** D., Roche C., Nhan T-X., Robin E., Teissier A., Cao-Lormeau V-M. (2015b). Detection of Zika virus in saliva. *Journal of Clinical Virology*, 68:53 – 55.
  http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2015.04.021
- **Musso** D., Roche C., Robin E., Nhan T., Teissier A., Cao-Lormeau V-M. (2015a). Potential Sexual Transmission of Zika Virus. *Emerging Infectious Diseases*, 21 (2):359 – 361.
  http://dx.doi.org/10.3201/eid2102.141363
- **Organización Mundial de la Salud** (1967). Arboviruses and human disease. *World Health Organization Technical Report Series*, 369:1 – 84.
  http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/40664/1/WHO_TRS_369.pdf

- **Organización Mundial de la Salud** (2016a). Zika virus. Última fecha de consulta: 22 de junio de 2016. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/en/
- **Organización Mundial de la Salud** (2016b). Situation report 16 June 2016: Zika virus, Microcephaly and Guillain-Barré syndrome. http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/16-june-2016/en/
- **Organización Mundial de la Salud** (2016c). Situation report 19 February 2016: Zika virus, Microcephaly and Guillain-Barré syndrome. http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/19-february-2016/en/
- **Organización Mundial de la Salud** (2016d). Declaración de la OMS sobre la primera reunión del Comité de Emergencia del Reglamento Sanitario Internacional (2005) sobre el virus del Zika y el aumento de los trastornos neurológicos y las malformaciones congénitas. http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/1st-emergency-committee-zika/es/
- **Organización Mundial de la Salud** (2016e). Epidemiological Update 16 October 2015: Zika virus infection. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32021&lang=en
- **Organización Mundial de la Salud** (2016f). WHO and experts prioritize vaccines, diagnostics and innovative vector control tools for Zika R&D. http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2016/research-development-zika/en/
- **Organización Mundial de la Salud** (2016g). Lucha contra el dengue. Última fecha de consulta: 7 de junio de 2016. http://www.who.int/denguecontrol/control_strategies/es/
- **Organización Mundial de la Salud** (2016h). Consejos de salud pública de la OMS sobre los Juegos Olímpicos y el virus de Zika. http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/zika-health-advice-olympics/es/

- **Paupy** C., Delatte H., Bagny L., Corbel V., Fontenille D. (2009). *Aedes albopictus*, an arbovirus vector: From the darkness to the light. *Microbes and Infection*, 11 (14-15):1177 – 1185. http://dx.doi.org/10.1016/j.micinf.2009.05.005
- **Rio Olympics Later** (2016). Open Letter to Dr. Margaret Chan, Director-General, WHO. Última fecha de consulta: 8 de junio de 2016. https://www.rioolympicslater.org/
- **Ross** H. H. (1947). The Mosquitoes of Illinois (Diptera, Culicidae). *Bulletin of the Illinois Natural History Survey*, 24 (1):1 – 102. http://ww.mosquitocatalog.org/files/pdfs/112700-0.pdf
- **Russell** R. C. (2000). Department of Medical Entomology: *Mosquito Larvae Photos*. http://medent.usyd.edu.au/photos/larvae_photographs.htm#emerg
- **Saiz** J-C., Vázquez-Calvo A., Blázquez A. B., Merino-Ramos T., Escribano-Romero E., Martín-Acebes M. A. (2016). Zika Virus: the Latest Newcomer. *Frontiers in Microbiology*, 7 (496):1 – 19. http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2016.00496
- **Schuler-Faccini** L., Ribeiro E. M., Feitosa I. M. L., Horovitz D. D. G., Cavalcanti D. P., Pessoa A., Doriqui M. J. R., Ivanildo J., Monteiro J., Wanderley H. Y. C., Cernach M., El-Husny A. S., Pone M. V. S., Serao C. L. C., Sanseverino M. T. V. (2016). Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly – Brazil, 2015. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*, 65 (3):59 – 62. http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6503e2
- **Schweitzer** B. K., Chapman N. M., Iwen P. C. (2009). Overview of the *Flaviviridae* With an Emphasis on the Japanese Encephalitis Group Viruses. *Laboratory Medicine*, 40 (8):493 – 499. http://dx.doi.org/10.1309/LM5YWS85NJPCWESW
- **Serrano** F. J., Frontera E., Gómez L. C., Habela M. A., Pérez J. E., Reina D. (2010). Manual Práctico de Parasitología Veterinaria, ed. Universidad de Extremadura, Servicio de Publicaciones, Cáceres. 115 pp.

- **Slavov** S. N., Otaguiri K. K., Kashima S., Covas D. T. (2016). Overview of Zika virus (ZIKV) infection in regards to the Brazilian epidemic. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 49 (5):e5420. http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20165420
- **Sutter-Yuba Mosquito & Vector Control District** (2016). Chikungunya, Dengue Fever, Yellow Fever and Zika. http://www.sutter-yubamvcd.org/chikungunya-dengue-fever-yellow-fever-and-zika
- **Tognarelli** J., Ulloa S., Villagra E., Lagos J., Aguayo C., Fasce R., Parra B., Mora J., Becerra N., Lagos N., Vera L., Olivares B., Vilches M., Fernández J. (2016). A report on the outbreak of Zika virus on Easter Island, South Pacific, 2014. *Archives of Virology*, 161 (3):665 – 668. http://dx.doi.org/10.1007/s00705-015-2695-5
- **Valerio** L., Roure S., Fernández G. (2016). Infección por el virus Zika o el futuro de las enfermedades infecciosas. *Medicina Clínica*, In Press. http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.03.012
- **Weaver** S. C., Costa F., Garcia-Blanco M. A., Ko A. I., Ribeiro G. S., Saade G., Shi P-Y., Vasilakis N. (2016). Zika virus: History, emergence, biology, and prospects for control. *Antiviral Research*, 130:69 – 80. http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.03.010
- **Weissenböck** H., Hubálek Z., Bakonyi T., Nowotny N. (2010). Zoonotic mosquito-borne flaviviruses: Worldwide presence of agents with proven pathogenicity and potential candidates of future emerging diseases. *Veterinary Microbiology*, 140 (3 – 4):271 – 280. http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.08.025
- **Wikan** N., Suputtamongkol Y., Yoksan S., Smith D. R., Auewarakul P. (2016). Immunological evidence of Zika virus transmission in Thailand. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 9 (2):141 – 144. http://dx.doi.org/10.1016/j.apjtm.2016.01.017

- **Wolfe** N. D., Kilbourn A. M., Karesh W. B., Rahman H. A., Bosi E. J., Cropp B. C., Andau M., Spielman A., Gubler D. J. (2001). Sylvatic transmission of arboviruses among Bornean orangutans. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 64 (5, 6):310 – 316. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11463123
- **Wong** P-S. J., Li M. I., Chong C-S., Ng L-C., Tan C-H. (2013). *Aedes* (*Stegomyia*) *albopictus* (Skuse): A Potential Vector of Zika Virus in Singapore. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 7 (8):e2348. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0002348

12. AGRADECIMIENTOS

Por su gran implicación, quiero mostrar mi más profundo agradecimiento a los tutores de este trabajo, Juan Manuel Alonso Rodríguez y Eva María Frontera Carrión, cuya función ha sido esencial en la realización del mismo, aportando material imprescindible, ofreciendo en todo momento una gran atención y llevando a cabo una excepcional labor de asesoramiento y corrección.

Por otro lado, debo agradecer también a todo el profesorado de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Extremadura por todos los conocimientos aportados, que, en su conjunto, han constituido la base para la redacción de este trabajo.

También quiero dar las gracias a las Unidades de Parasitología y Patología Infecciosa por haberme concedido la oportunidad de colaborar en sus funciones, lo que ha despertado mi interés por esta rama de la Veterinaria, permitiéndome además adquirir una importante formación complementaria.

Finalmente, dedico también mi agradecimiento a todos los compañeros con los que he compartido la experiencia de estos cinco años de carrera, y especialmente a mi familia, a la que agradezco con gran sentimiento todo su apoyo y esfuerzo, necesarios para haber podido alcanzar este fin.