

# **INFORME DE SITUACIÓN Y EVALUACIÓN DEL RIESGO DE ENFERMEDAD POR FLEBOVIRUS TRASMITIDOS POR FLEBOTOMOS EN ESPAÑA**

**Mayo 2019**

**Documento elaborado por:  
Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias sanitarias (CCAES)  
Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social  
Fecha del informe: 10 de mayo de 2019**



SECRETARIA GENERAL DE SANIDAD
DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA, CALIDAD E INNOVACIÓN

CENTRO DE COORDINACIÓN DE ALERTAS Y EMERGENCIAS SANITARIAS

## INFORME DE SITUACIÓN Y EVALUACIÓN DEL RIESGO DE ENFERMEDAD POR FLEBOVIRUS TRANSMITIDOS POR FLEBOTOMOS EN ESPAÑA

Este informe ha sido elaborado por:

**Lucía García San Miguel Rodríguez-Alarcón, M<sup>a</sup> José Sierra Moros, Berta Suárez Rodríguez, Susana Monge Corella, Sonia Fernández Balbuena<sup>1</sup>, Rocío Palmera Suárez<sup>1</sup>, Jesús Pérez Formigó<sup>1</sup>, Laura Reques Sastre<sup>1</sup> y Fernando Simón Soria.**

Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES).

Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación.

Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

<sup>1</sup> Técnico superior de apoyo de Tragsatec (encomienda de gestión del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad).

### Expertos Colaboradores:

**Beatriz Fernández Martínez.** Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades.

**M<sup>a</sup> Paz Sánchez-Seco Fariñas y Ana Vázquez González.** Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades.

**Ricardo Molina.** Laboratorio de Entomología Médica. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades.

**Javier Lucientes.** Departamento de Patología Animal (Sanidad Animal). Instituto de Investigación Agroalimentario de Aragón IA2. Facultad de Veterinaria. Universidad de Zaragoza

**Jordi Figuerola Borrás.** Estación Biológica de Doñana. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades; Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades.

### **Definición del problema de Salud Pública y justificación:**

Los virus del género *Phlebovirus* transmitidos por la picadura de dípteros del género *Phlebotomus* tienen una distribución geográfica que afecta a la mayoría de países del sur de Europa y son considerados virus emergentes.

En España se han detectado seis flebovirus: Toscana, Granada, Nápoles, Sicilia, Arbia y Arrabida, aunque la presencia de los virus Nápoles y Sicilia aún debe ser confirmada. El único que se ha detectado en casos sintomáticos es el Toscana, que se aisló por primera vez en España en 1988 en un turista que presentó signos de meningitis linfocitaria. Desde entonces se han producido casos esporádicos de cuadros meníngeos y encefalitis, aunque en la mayoría de las ocasiones la infección es asintomática o con síntomas leves. Los flebotomos están presentes en casi todo el territorio sobre todo en las zonas más cálidas y secas de la península y en las Islas Baleares. Las especies más importantes en su transmisión son *P. perniciosus* y *P. ariasi*.

En este escenario, dado que tanto el vector competente como los virus se encuentran dentro de nuestro territorio, se han detectado casos y pueden darse las condiciones necesarias para el aumento de su transmisión, se considera necesario realizar una evaluación del riesgo para la salud pública en España.

## TABLA DE CONTENIDO

<b>1.</b>	<b>Situación de los flebovirus transmitidos por flebotomos en la cuenca mediterránea .....</b>	<b>7</b>
1.1	Los flebovirus .....	7
1.2	Manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento.....	8
1.3	Transmisión de la enfermedad .....	10
1.4	Reservorio .....	12
1.5	Periodo de incubación .....	12
1.6	circulación del virus de los vectores en la cuenca Mediterránea .....	12
<b>2.</b>	<b>Situación de los flebovirus transmitidos por flebotomos y sus vectores en España. ....</b>	<b>16</b>
2.1	Situación de los flebovirus transmitidos por flebotomos en España .....	16
2.1.1.	Situación del virus Toscana .....	17
2.1.2.	Virus Granada .....	19
2.1.3.	Virus Nápoles, Sicilia, Arbia y Arrabida.....	20
2.2	Situación de los flebotomos en España.....	20
<b>3.</b>	<b>Evaluación del riesgo para España .....</b>	<b>22</b>
3.1	Probabilidad de transmisión .....	22
3.1.1.	Factores que contribuyen a la emergencia y extensión de los flebovirus transmitidos por flebotomos.....	22
3.1.2.	Factores que favorecen el contacto de los vectores con los seres humanos. ....	23
3.2	Impacto en la población .....	24
3.2.1.	Susceptibilidad de la población. ....	24
3.2.2.	Gravedad de la enfermedad .....	24
3.2.3.	Preparación frente a la enfermedad.....	24
3.3	Conclusiones.....	24
3.4	Recomendaciones .....	25
<b>4.</b>	<b>Bibliografía .....</b>	<b>26</b>
<b>5.</b>	<b>Anexos.....</b>	<b>34</b>
	Anexo 1. Estudios de seroprevalencia de flebovirus transmitidos por flebotomos en humanos en la cuenca mediterránea, realizados mediante técnicas de neutralización in vitro. ....	34
	Anexo 2. Estudios de seroprevalencia de flebovirus transmitidos por flebotomos en humanos en la cuenca mediterránea, realizados mediante técnicas diferentes a la neutralización in vitro. ....	35
	Anexo 3. Estudios de seroprevalencia de flebovirus transmitidos por flebotomos en animales en la cuenca mediterránea.....	36

Anexo 4. Casos humanos de meningitis aséptica por virus Toscana en España.....	38
Anexo 5. Detección de flebovirus en flebotomos en España.....	39

## JUSTIFICACIÓN DE LA EVALUACIÓN DEL RIESGO

Los virus del género *Phlebovirus* transmitidos por vectores del género *Phlebotomus*, son una causa frecuente de síndrome febril autolimitado y de meningitis y meningoencefalitis en los países mediterráneos durante los meses de mayo a octubre. En las últimas décadas estos virus se han extendido, y se han descrito nuevos en varios países mediterráneos, cuya implicación en salud humana y animal es aún desconocida, constituyendo por lo tanto un problema de salud pública emergente.

En España el primer caso de meningitis por el flebovirus Toscana se describió en un turista que visitó nuestro país en 1988. Estudios posteriores llevados a cabo en humanos y vectores, demostraron que el virus circula en España. Se han detectado además otros virus relacionados como el virus Granada, Nápoles, Sicilia, Arbia y Arrabida aunque se debe confirmar la presencia de Nápoles y Sicilia. Hasta el momento no se han identificado casos humanos asociados a otro virus distinto a Toscana.

La presencia casi generalizada de vectores del género *Phlebotomus*, especialmente de *P. perniciosus* en nuestro país hace muy probable la perpetuación de las infecciones en humanos.

La probabilidad de un incremento de casos y/o brotes en España dependerá que se den las condiciones ambientales propicias para el aumento de actividad del vector y su mayor dispersión dentro del territorio, así como de las medidas de prevención y control de la infección que se implementen. Además, se verá influenciada por factores sociodemográficos, ecológicos, económicos y culturales del entorno en el que se desarrolle.

El objetivo principal de esta evaluación es determinar el nivel de riesgo de transmisión de los flebovirus transmitidos por flebotomos en España, así como el impacto de la enfermedad en la población, para poder establecer las medidas de Salud Pública adecuadas.

## 1. Situación de los flebovirus transmitidos por flebotomos en la cuenca mediterránea

### 1.1 Los flebovirus

El género *Phlebovirus* (flebovirus) pertenece a la familia *Phenuiviridae*, y orden *Bunyaviridae*. Se trata de unos virus esféricos, envueltos, de ARN de cadena sencilla de sentido negativo con tres segmentos. Este ARN tiene una alta tasa de mutaciones lo que conlleva la generación rápida de nuevos serotipos virales (1). La organización de este genoma en tres segmentos facilita la recombinación genética entre dos virus distintos, lo que eventualmente podría conducir a la potenciación de la virulencia entre dos virus que coinfecten una misma célula eucariota (2). El género flebovirus comprende 9 especies en las que se incluyen 70 virus antigénicamente diferentes. Además hay otros 33 tipos no incluidos en ninguna de estas especies (3,4). El género se divide a su vez en dos grupos: los transmitidos por *Phlebotominae* (flebotomos) con 55 miembros y el grupo Uukuniemi transmitido por garrapatas con 13 miembros. También existen otros virus transmitidos por flebotomos de distintos géneros a los flebovirus: los Vesiculovirus (familia *Rhabdoviridae*) y Orbivirus (familia *Reoviridae*).

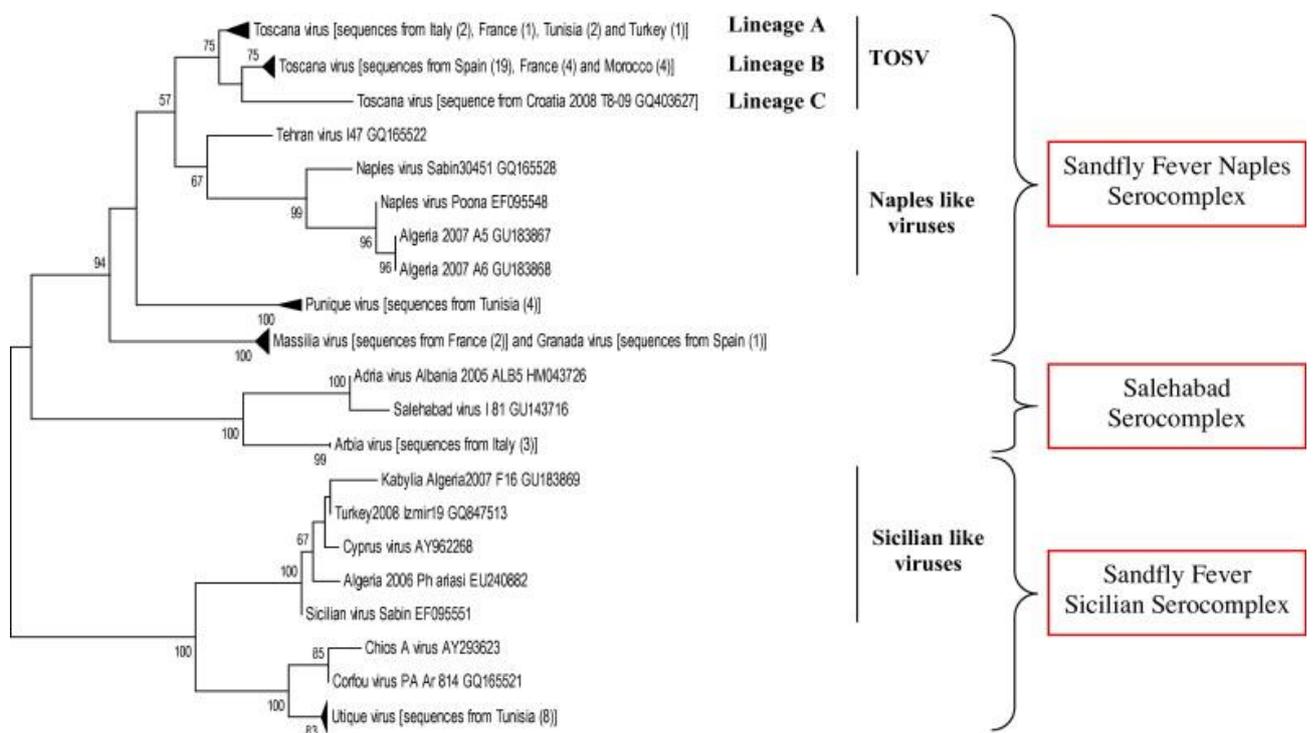
Entre los flebovirus transmitidos por flebotomos (FTF), se han identificado muchos virus vinculados a enfermedades en humanos en todo el mundo: Alenquer, Chandiru, Chagres, Nápoles, Punta Toro, Fiebre del valle del Rift, Sicilia, Salehabad, Toscana, Granada, etc. Los FTF que circulan por la región del Mediterráneo pertenecen a las especies Nápoles y Salehabad, reconocidas por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV, por sus siglas en inglés), y otras tres especies propuestas como son Sicilia, Corfú y Karimabad (3,4). (Tabla 1). La relación filogenética entre algunos de estos virus se puede observar en la Figura 1.

**Tabla 1.** Flebovirus transmitidos por flebotomos patógenos (o potencialmente patógenos) para humanos en la región mediterránea.

Espece	Virus
Nápoles	Nápoles, Toscana, Marsella, Teheran, Granada, Púnica, Fermo, Saddaguia, Arrabida, Zerdali
Salehabad	Salehabad, Arbia, Adria, Alcube, Edirne, Adana, Valle del Medjerda
Sicilia	Sicilia, Chipre, Turquía, Utique
Corfú	Corfú, Sicilia-like, Gime 1, Gime 2, Olbia, Provenia
Karimadab	Karimabad

Fuente: elaboración propia basada en Moriconi et al, 2017 y Palacios et al 2014 y el Comité Internacional de la Taxonomía de los Virus (por sus siglas en inglés ICTV), 2009 (1,4,5)

**Figura 1.** Árbol filogenético de los flebovirus transmitidos por flebotomos en la cuenca mediterránea basado en la secuencia de aminoácidos de la proteína M.



Fuente: Alkan C et al, 2013 (2)

## 1.2 Manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento

### 1.2.1. Manifestaciones clínicas

En general, las infecciones por FTF cursan de forma asintomática y en ocasiones originan un síndrome febril de tres días de duración que se ha denominado “fiebre de papatasi” con una sintomatología similar a la gripe. El periodo de incubación oscila entre los 3 y 7 días y el inicio es brusco con mialgias, cefalea, conjuntivitis, náuseas, vómitos y diarrea, que se resuelven por lo general en el plazo de una semana. También son comunes la leucopenia, la trombocitopenia y la elevación de las enzimas hepáticas y de la creatinquinasa (2). Los anticuerpos frente al virus Granada se han detectado en personas con síndromes febriles con exantema y/o infección respiratoria de las vías altas, sin que exista una clara relación etiológica del virus con la sintomatología (6).

Los síntomas neurológicos se han descrito, casi únicamente, asociados a la infección por virus Toscana y hay un caso descrito asociado a virus Turquía (7). La enfermedad neuroinvasiva se presenta con cefalea, fiebre, linfadenopatía, fotofobia, exantema, náuseas, vómitos y mialgia que pueden tener además signos meníngeos como rigidez de nuca y signo de Kerning, alteración del nivel de conciencia, temblores, déficit neurológico focal y nistagmo. En el líquido cefalorraquídeo (LCR) se puede encontrar pleocitosis linfocítica

con 5-10 células /ml con niveles normales de glucosa y proteínas, lo que es característico de las meningitis asépticas. El pronóstico generalmente es bueno sin secuelas, aunque se han descrito casos de encefalitis grave, cefalea persistente, hipoacusia, alteraciones de la personalidad permanentes, bajo nivel de conciencia prolongado con convulsiones, hidrocefalia y afasia o paresias persistentes durante meses tras la fase aguda (2,8–13). Otras complicaciones graves descritas son la epidídimo-orquitis, coagulación intravascular diseminada y manifestaciones hemorrágicas (14).

No se han detectado casos de reinfección por virus Toscana lo que es probable que la enfermedad previa genere inmunidad.

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

Se considera que es una enfermedad exclusivamente humana, ya que no se han detectado hasta la fecha casos sintomáticos en animales. La inoculación de forma experimental con virus Sicilia y Nápoles a diversos tipos de primates no humanos, hámsteres, ratones, conejos y cerdos, no resultó en enfermedad sintomática en ninguno de ellos (2).

### 1.2.2 Diagnóstico microbiológico

Los FTF se pueden detectar mediante cultivo en determinadas líneas celulares, como las células Vero, CV-1 y LLC-MK2 (de riñón de mono verde africano, *Cercopithecus aethiops* y Rhesus, respectivamente), así como en células BHK-21 (riñón de hámster), siendo las células Vero, las más utilizadas (2).

Existen técnicas moleculares que pueden detectar concentraciones bajas del virus y que se diseñan *ad hoc* para virus específicos. Comparada con el cultivo, la detección del ácido nucleico es mucho más rápida. Actualmente la técnica más utilizada para el diagnóstico molecular de estos virus es la PCR en tiempo real, la cual es más sensible y rápida. Hay que tener en cuenta que, debido a la variabilidad genética del virus, estas técnicas podrían ser poco sensibles para la detección de cepas que circulan en otras zonas (15). Para obtener resultados adecuados con técnicas de detección directa se requieren muestras tomadas en tiempos muy tempranos tras la aparición de los síntomas y conservadas adecuadamente.

La detección de anticuerpos específicos IgM e IgG se realiza mediante técnicas inmunoenzimáticas (ELISA o IFI, en suero y LCR. Aunque la sensibilidad de estas técnicas es muy alta, se pueden dar reacciones cruzadas entre los distintos flebovirus ya que son antigénicamente similares. Para confirmar el diagnóstico serológico se realizan pruebas de seroneutralización en placas de crecimiento del virus (15,16).

### 1.2.3. Tratamiento y prevención

Existen algunos agentes efectivos frente a FTF *in vitro*. Así, el selenazol, la ribavirina, el interferón alfa y la proteína MXA derivada del interferón son inhibidores del virus Sicilia y los derivados de la pyrazina T-705 y T-1106 son inhibidores del virus Nápoles. La ribavirina se ha utilizado con éxito como profilaxis post-exposición en soldados expuestos al virus Sicilia (2). Para el virus Toscana, no existe un tratamiento específico.

Por el momento no hay vacunas frente a los flebovirus. La prevención a nivel individual se basa en la utilización de las medidas para evitar las picaduras, principalmente en los meses más cálidos del año, cuando existe mayor transmisión.

### 1.3 Transmisión de la enfermedad

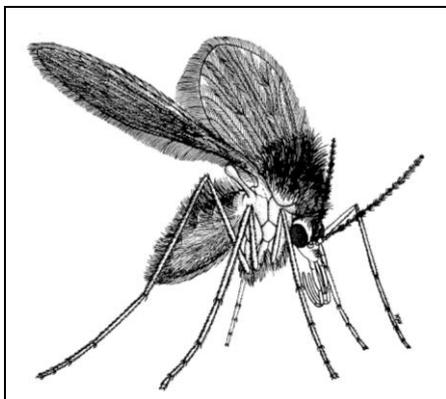
#### 1.3.1 El vector

El mecanismo de transmisión de los FTF es vectorial y los principales vectores competentes son los flebotomos que pertenecen al orden *Diptera*, familia *Psychodidae*. Los géneros involucrados en la transmisión son *Lutzomyia*, en el continente americano y *Phlebotomus* y *Sergentomyia* en Europa.

La transmisión de los FTF en la región mediterránea se debe fundamentalmente a flebotomos de las especies *P. perniciosus*, *P. papatasi* y *P. perfiliewi*. Ocasionalmente se han detectado FTF en *Sergentomyia minuta*, pero su relevancia en la transmisión de FTF a humanos no está clara, pues es un vector que se alimenta fundamentalmente de sangre de reptiles.

Los flebotomos son insectos pequeños (2–3 mm de longitud) de color gris amarillento o amarillo pálido, cuerpo peludo, antenas largas y delgadas y una probóscide de mayor longitud que la cabeza (Figura 2).

**Figura 2.** Flebotomo, hembra adulta.



Fuente: Ilustración de Hilda Muñoz. Young et al, 1984 (17)

Su ciclo biológico consta de 4 estadios: huevo, larva, pupa y adulto, y puede tardar en completarse unos dos meses en condiciones óptimas. La hembra pone 40-60 huevos en cada puesta, y pone huevos 4-5 veces a lo largo de su vida, que son alargados y de color marrón oscuro brillante. La hembra grávida deposita estos huevos en ambientes terrestres, no acuáticos, aunque húmedos y frescos y con materia orgánica suficiente para el desarrollo de las larvas. Lugares característicos para la ovoposición son los terrenos húmedos y bien resguardados como los huecos de los muros, la mampostería deteriorada, grietas profundas en el suelo y las madrigueras. Desde que ingieren sangre las hembras al picar los huevos tardan unos 7-10 días en eclosionar, dependiendo de la temperatura (a mayor temperatura el desarrollo embrionario es más rápido). Las larvas pasan por 4 estadios hasta alcanzar la fase de pupa en un periodo de unas 3 semanas. La pupa es de color amarillo pálido y tiene la cutícula de la última muda de la larva

adherida al extremo del abdomen lo que le permite fijarse firmemente al sustrato. Al cabo de unos 10 días eclosionará el adulto de la pupa (18).

El insecto adulto tiene una vida corta, rara vez superior a 4 semanas. Busca su alimento en un radio de unos 50 metros de los lugares donde se reproduce, aunque ocasionalmente se puede desplazar a mayores distancias. En general se desplaza dando pequeños saltos de unos pocos centímetros. Es activo una vez se ha puesto el sol y durante la noche, momento que suele aprovechar la hembra para picar, y prefiere las noches con viento en calma. Machos y hembras se alimentan de azúcares que toman de distintas fuentes vegetales y de secreciones de otros insectos (pulgones) y sólo la hembra tiene hábitos alimenticios hematófagos pues utiliza las proteínas plasmáticas de la sangre para la producción de huevos. A diferencia de los mosquitos, son silenciosos. *P. perniciosus* y *P. ariasi*, pican por igual en los interiores (hábitos endófagos) y en el exterior (hábitos exófagos), pero aunque piquen dentro de las casas salen al exterior tras la alimentación (hábitos exófilos), ya que prefieren los refugios naturales como lugar de reposo. En cambio, otras especies del género *Phlebotomus* como *P.* son endofágicas y endofílicas. Una peculiaridad de su conducta que tiene importancia en la transmisión de FTF en ambientes urbanos, es que algunas especies son fuertemente atraídas por la luz (fototropismo positivo), especialmente *P. perniciosus* y *P. ariasi*, lo que incrementa su atracción hacia las zonas habitadas y favorece su entrada a los domicilios.

La actividad de los flebotomos está limitada a áreas con temperaturas por encima de los 15-16°C al menos durante los meses más templados del año, en general de junio a octubre. Por debajo de los 10°C las larvas entran en hibernación y los adultos se mueren, reduciéndose de este modo su población. Como ya se ha mencionado, su actividad comienza al ponerse el sol y es máxima hasta la medianoche para luego ir descendiendo hasta casi desaparecer a lo largo de la noche, con un pequeño repunte al amanecer. Durante las horas centrales del día permanecen ocultos en refugios oscuros con temperatura no muy elevada y humedad relativa alta. Estos refugios pueden ser naturales como grietas del suelo, madrigueras, entre la vegetación espesa, o fisuras de fachadas, agujeros en los muros, tubos de drenaje, etc. En cuevas y construcciones humanas con escasa iluminación pueden permanecer activos todo el día. Ante la destrucción del medio natural, los flebotomos se adaptan bien a las zonas periurbanas, pudiendo habitar en los alrededores de las viviendas. Pueden subir con facilidad dos y tres pisos desde la planta baja de los inmuebles, que es donde se encuentran con mayor probabilidad. Después de producirse lluvias torrenciales suele haber una importante reducción en el número de flebotomos dado que el exceso de precipitaciones reduce los lugares aptos para el reposo de los insectos adultos, limita su movilidad y elimina por arrastre larvas y pupas (19–21).

### 1.3.2 Mecanismos de transmisión y ciclo biológico

La transmisión a los humanos y a los animales se produce por la picadura del flebotomo infectado. En estos insectos el virus se replica y, mediante la picadura de las hembras, es transmitido a diferentes animales. Del mismo modo se produce la transmisión inversa cuando el flebotomo hembra se alimenta de sangre de animales o humanos infectados en periodo virémico (22).

Se han encontrado FTF tanto en flebotomos machos como hembras lo que sugiere la existencia de transmisión transovárica o vertical. Se ha demostrado la infección experimental de las hembras por vía venérea, lo que sería un modo de amplificación de la infección en el vector en ausencia de otros reservorios

(23). Se ha podido constatar la permanencia del virus Toscana durante los periodos de diapausa de *P. perniciosus* así como la transmisión transestadial, lo que constituiría un mecanismo del virus para persistir en las poblaciones de flebotomos de un año a otro (23). Aunque se ha demostrado experimentalmente la transmisión vertical a la progenie, se ha observado un descenso progresivo de las tasas de infección de generación en generación de los flebotomos, lo que haría necesario la existencia de otros reservorios u hospedadores accidentales para poder aumentar las posibilidades de supervivencia de estos virus (24–26).

### 1.3.3 Periodo de transmisibilidad

Los flebotomos se vuelven infectantes unos siete días después de adquirir el virus y permanecen infectivos durante toda su vida (27).

El virus aparece en la sangre de una persona infectada por lo menos 24 horas antes y 24 horas después del comienzo de la fiebre.

## 1.4 Reservorio

Se considera que los flebotomos actúan como reservorio principal del virus.

Se han detectado anticuerpos frente a FTF en diversos animales domésticos como perros, gatos, cabras, y ovejas en distintos lugares de la cuenca mediterránea (Anexo 3). Sin embargo, el único FTF que se ha detectado en sangre de animales es el virus Toscana, aunque la viremia es de corta duración, por lo que su papel como reservorios es aún controvertido. En los seres humanos sintomáticos se ha podido observar que la viremia es corta, lo que, al igual que ocurre con los animales, hace improbable su actuación como reservorios (6,28). Según estos datos, tanto los animales como los humanos podrían considerarse hospedadores accidentales: sirven de refugio temporal y de vehículo para acceder al reservorio principal, el flebotomo. Los vertebrados aumentarían así las posibilidades de supervivencia y transmisión de estos virus.

## 1.5 Periodo de incubación

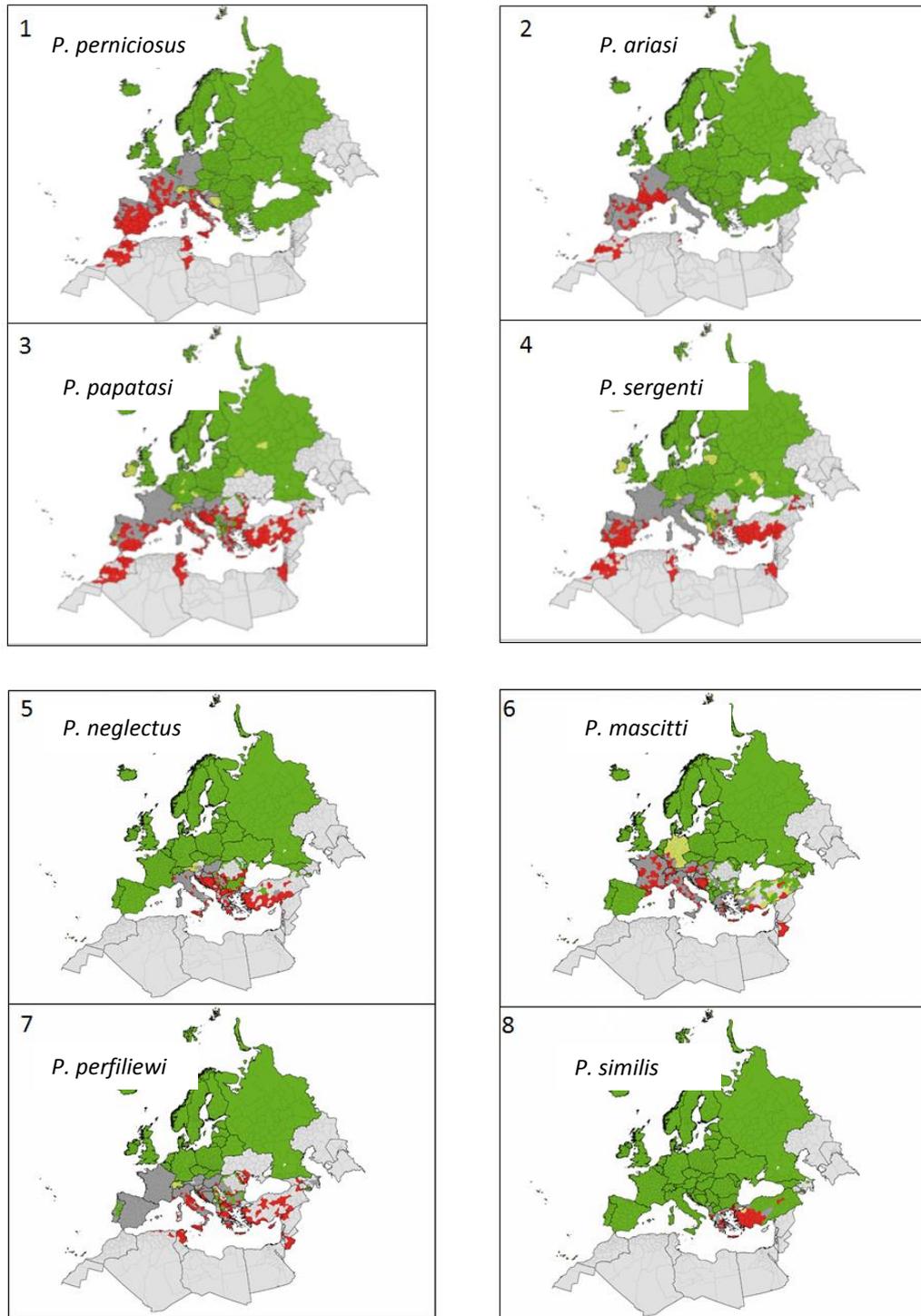
El periodo de incubación de los FTF en una persona infectada suele ser corto, de unos 3-6 días (27).

## 1.6 Circulación del virus de los vectores en la cuenca mediterránea

### 1.6.1 Distribución del vector

*P. perniciosus*, *P. perfiliewi*, *P. ariasi* y *P. papatasi*, las especies más relacionadas con la transmisión de FTF, así como el resto de especies del género *Phlebotomus*, están ampliamente distribuidas en la cuenca mediterránea, en especial en bajas latitudes (Figura 3). Además, en los últimos años la densidad de flebotomos se ha incrementado y se han extendido hacia nuevas áreas (29). Por ejemplo, existe evidencia del aumento de la densidad de población de *P. perniciosus* y *P. neglectus* en algunas regiones de Italia (30).

**Figura 3.** Distribución de las distintas especies de *Phlebotomus* en la región europea, enero de 2018. 1: *P. perniciosus*, 2: *P. ariasi*, 3: *P. papatasi*, 4: *P. sergenti*, 5: *P. neglectus*, 6: *P. mascitti*, 7: *P. perfiliewi* y 8: *P. similis*



Rojo: presente; amarillo: introducido; verde claro: alta probabilidad de que esté ausente; verde oscuro: confirmación de ausente; gris oscuro: sin datos; gris claro: desconocido

Fuente: ECDC (Vector Net Project (31)).

Los FTF detectados en vectores se resumen en la tabla 2. El virus Sicilia se asocia sobre todo al flebotomo *P. papatasi*, mientras que el Nápoles se ha aislado de *P. perniciosus* y *P. perfiliewi*. El virus Toscana fue inicialmente descrito por Verani *et al* en 1971 en *P. perniciosus* en Italia central (2). Otros FTF detectados en flebotomos son el virus Corfú, Chipre y Turquía, muy relacionados con el virus Sicilia, con el que pueden ser indistinguibles usando técnicas serológicas. En Francia se ha detectado virus Marsella en *P. perniciosus*, en España el virus Granada en *Phlebotomus* spp. y los virus Toscana, Arbia y Arrabida-like en *P. perniciosus* de Madrid, en Túnez el Púnica en *P. longicuspis* y *P. perniciosus*.

**Tabla 2.** Flebovirus detectados en vectores de los géneros *Phlebotomus* y *Sergentomyia* en la región Mediterránea

Virus	Vectores	Autor, año (referencia)
Sicilia	<i>P. papatasi</i>	Sabin et al, 1951 (22)
Nápoles	<i>P. perniciosus</i> y <i>P. perfiliewi</i>	Verani et al, 1980, Gligic et al, 1982 (30, 31)
Toscana	<i>P. perniciosus</i> y <i>S. minuta</i>	Veraniet al, 1980 (25), Charrel et al, 2006 (34) y Remoli et al, 2016 (65)
Corfú	<i>P. major complex</i>	Rodhain, 1985 (35)
Ariasi	<i>P. ariasi</i>	Izri 2008 (36)
Arbia	<i>P. perniciosus</i> , <i>P. perfiliewi</i>	Verani et al, 1988 (37), Remoli et al, 2016 (65)
Arrabida-like	<i>P. perniciosus</i>	Remoli et al, 2016 (65)
Túnez	<i>P. longicuspis</i> , <i>P. perfiliewi</i> y <i>S. minuta</i>	Zhioua et al, 2010 (38)
Marsella	<i>P. perniciosus</i>	Charrel et al, 2009 (39)
Granada	<i>Phlebotomus</i> spp.	Collao et al, 2010 (40)
Púnica	<i>P. longicuspis</i> , <i>P. perniciosus</i>	Zhioua et al, 2010 (38)

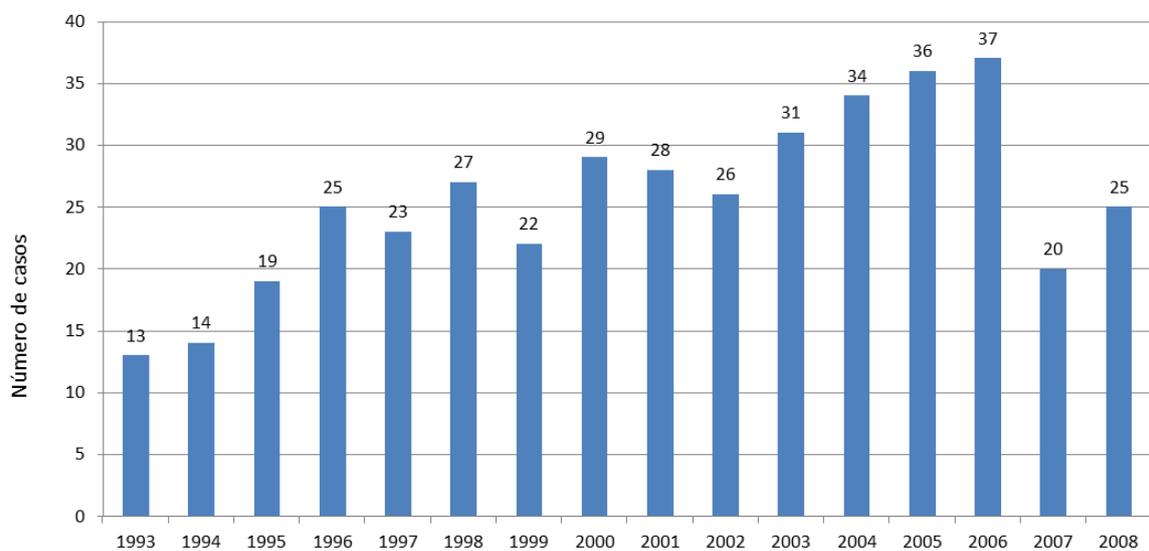
### 1.6.2 Detección de casos humanos y brotes

La primera detección de FTF fue en el suero de soldados enfermos en Egipto en 1943 (virus Sicilia) y en Nápoles en 1944 (virus Nápoles). Posteriormente se han descrito otros brotes de síndrome febril asociados a los virus Sicilia, Chipre, Turquía y Nápoles en Turquía, El Cairo y Chipre (41–46).

El primer caso humano confirmado de meningitis por virus Toscana se detectó en 1983 en la región de Toscana (2). La mayoría de casos de enfermedad por virus Toscana se han descrito en residentes o viajeros en áreas centrales de Italia aunque también hay casos esporádicos informados de residentes o viajeros procedentes de Portugal, Francia, Grecia y España (47–53). En Italia se han descrito casos humanos en la región de la Toscana y en otras áreas centrales y al norte del país. En un estudio realizado en Siena entre 1993 y 2008 se encontraron más de 399 casos de meningitis asociados a virus Toscana (Figura 4) (28). En Túnez, entre 2003 y 2009, 18 casos de meningitis, encefalitis o/y mielitis (10% del total de estas causas) fueron atribuidos al mismo (54). En Francia (Marsella) entre 2004 y 2011 se diagnosticaron 14 casos (55) y y en la región de Emilia Romagna, en Italia entre 2010 y 2012, se detectaron 65 casos sintomáticos (56).

La expansión geográfica del virus Toscana en todo el sur de Europa, asociada en muchos casos con la detección de un número creciente de casos sintomáticos humanos, ha llevado a considerar este patógeno como emergente. En el área central de Italia es la causa más frecuente de meningitis y encefalitis de mayo a octubre, por delante de los enterovirus. En otros países mediterráneos está entre las tres causas más frecuentes en las temporadas cálidas, especialmente en el ámbito rural (24).

**Figura 4.** Casos de meningitis por virus Toscana en la región de Siena, Italia (1993-2008)



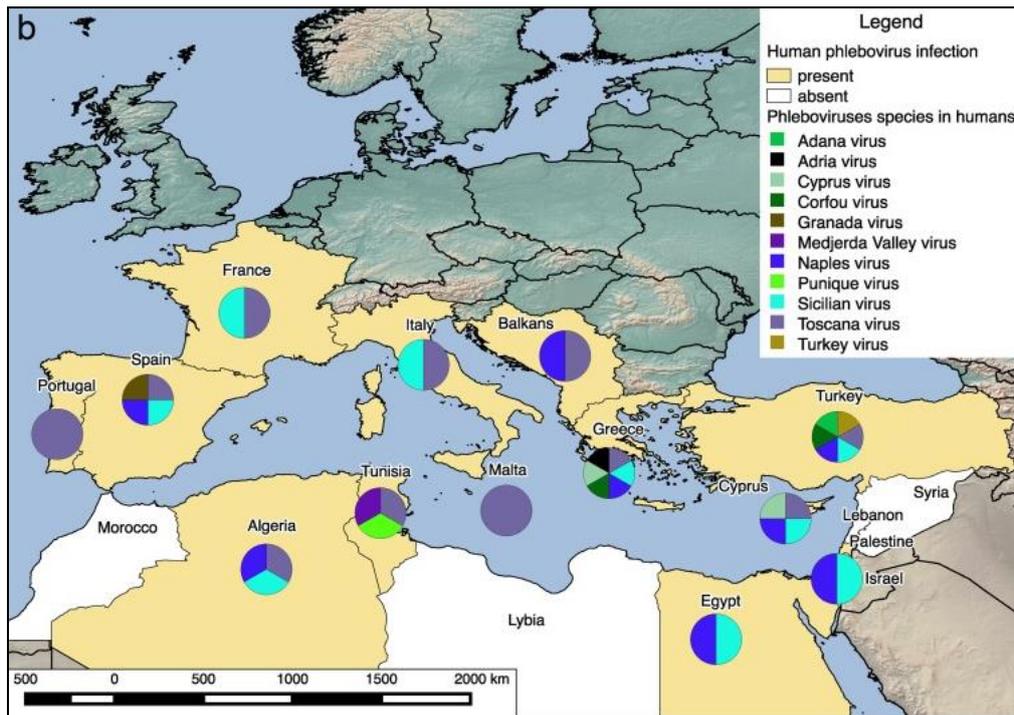
Fuente: Elaboración propia con datos de Cusi et al, 2010 (28)

### 1.6.3 Estudios de seroprevalencia en humanos

La detección de anticuerpos frente a diferentes FTF en personas asintomáticas en distintas localizaciones de la cuenca mediterránea denota la presencia de estos virus, que se distribuyen de forma desigual por la geografía europea (figura 5). En los distintos estudios de seroprevalencia se han usado técnicas diferentes, lo que dificulta las comparaciones. Para facilitar la lectura en esta evaluación de riesgo, se han agrupado los estudios realizados mediante neutralización *in vitro* y los realizados con otras técnicas menos específicas los cuales se muestran en dos tablas en el apartado de Anexos (Anexos 1 y 2). Así, utilizando técnicas de neutralización *in vitro*, los anticuerpos frente al virus Nápoles se detectaron en un 0,01% de los donantes de sangre en Kosovo, mientras que en Turquía y en Irak se encontraron entre un 5 y 7,8% de los donantes y la población general respectivamente y en Chipre en un 57% de la población general. Los virus Sicilia mostraron menos diferencias, encontrándose anticuerpos en un 15% de una muestra de donantes de Turquía y en el 18 y 32% de muestras de la población general en Irak y Chipre. Del mismo modo, los anticuerpos frente al virus Toscana detectaron en diferentes muestras poblacionales en un 14% (donantes en Turquía), 20% (población general en Chipre) y 41% (pacientes hospitalizados en Túnez), mientras que en Kosovo la prevalencia fue mucho menor (0,01% en donantes) (Anexo 1).

Mediante técnicas diferentes a la neutralización *in vitro*, se detectaron anticuerpos frente a virus Granada en España, mientras que frente a virus Nápoles, Sicilia y Toscana se identificaron en España, Israel, Grecia, Italia y Francia (Anexo 2).

**Figura 5.** Detección de anticuerpos frente a flebovirus transmitidos por flebotomos en la población de la cuenca mediterránea.



Fuente: Moriconi, 2017 (1).

#### 1.6.4 Estudios de seroprevalencia en animales

Se han detectado anticuerpos frente a los virus de los virus Adana, Arbia, Púnica, Sicilia y Toscana en perros, gatos, cabras, ovejas y otros animales en numerosos países de la cuenca mediterránea. Esto demostraría la circulación de estos virus u otros relacionados en estos lugares (Anexo 3).

## 2. Situación de los flebovirus transmitidos por flebotomos y sus vectores en España.

### 2.1 Situación de los flebovirus transmitidos por flebotomos en España

En España se tienen indicios de la presencia de virus Toscana, Granada, Nápoles, Sicilia, Arbia y Arrabida en humanos, animales y/o flebotomos, aunque sólo se han identificado casos humanos asociados a Toscana (Tabla3).

**Tabla 3.** Cuadro resumen de resultados de las publicaciones de casos humanos en España de flebovirus transmitidos por flebotomos. Estudios de seroprevalencia en humanos y animales y tasas de infección en flebotomos.

Virus	Casos humanos (número casos)	Seroprevalencia humanos* (rango medias)	Seroprevalencia animales* (rango medias)	Tasas de infección en flebotomos (rango medias)
Toscana	64 descritos	5-26%	18-60%	0,05-0,21%
Granada		15%* (2-2,8%)**		-
Nápoles		2-30%		
Sicilia		1-5%		
Arbia				0,82%
Arrabida				0,17%

\*Técnicas diferentes a neutralización in vitro

\*\* Neutralización in vitro

Fuente: elaboración propia basado en resultados de diferentes estudios que se describen en los Anexos 1-5

### 2.1.1. Situación del virus Toscana

La primera descripción de la presencia de FTF en España la realizó Eitrem en 1991, con la publicación de un caso clínico de infección por virus Toscana en un turista sueco que había visitado Cataluña (57). Desde entonces el virus ha sido detectado en casos esporádicos de meningitis o meningoencefalitis en residentes de las comunidades de Cataluña y Murcia, así como en viajeros que habían visitado Andalucía y la costa mediterránea (47,48,52,58,59)(Anexo 4).

Del mismo modo, se han realizado estudios retrospectivos en líquidos cefalorraquídeos (LCR) o sueros de personas que habían tenido meningitis aséptica, en las que no se había llegado a ningún diagnóstico etiológico. De 1393 casos estudiados en distintos lugares, utilizando diferentes técnicas, 58 (4,2%, IC95% 3,1-5,2) resultaron positivos (8,53,60-62). Los casos positivos fueron más frecuentes en personas procedentes del medio rural, con inicio de síntomas entre junio y octubre (53)(Anexo 4). Añadido a esto, se han descrito algunas complicaciones graves de la enfermedad en los casos detectados en nuestro país, como hipoacusia, paresias o afasia (63,64).

Los estudios de seroprevalencia de virus Toscana en humanos han detectado presencia de anticuerpos frente al virus en España (Anexo 1 y 2). La prevalencia media de seropositivos oscila, según los estudios, entre 5 y 26%, con diferencias regionales. El primer estudio, realizado entre 1988 y 1996 en distintas localidades de España, detectó que las áreas con mayores seroprevalencias eran Palma de Mallorca (61%), Jerez (31%), Barcelona (28%) y Granada (27%), a diferencia de las localidades del norte, como Santiago de Compostela (11%) y San Sebastián (11%), que tuvieron las prevalencias más bajas (Tabla 4)(8). Estas observaciones se han corroborado en parte en estudios posteriores, utilizando la misma técnica diagnóstica, donde las prevalencias superaron el 25% de la población general en Granada y Mallorca, en

contraste con Madrid y Cataluña donde no superaron el 5% (58,60,62,64). Se ha observado una relación edad-dependiente, con mayores seroprevalencias en adultos y ancianos (Figura 6).

**Tabla 4.** Prevalencia de anticuerpos frente a virus Toscana, Nápoles y Sicilia detectados mediante inmunofluorescencia directa en sueros de donantes obtenidos entre 1988 y 1996.

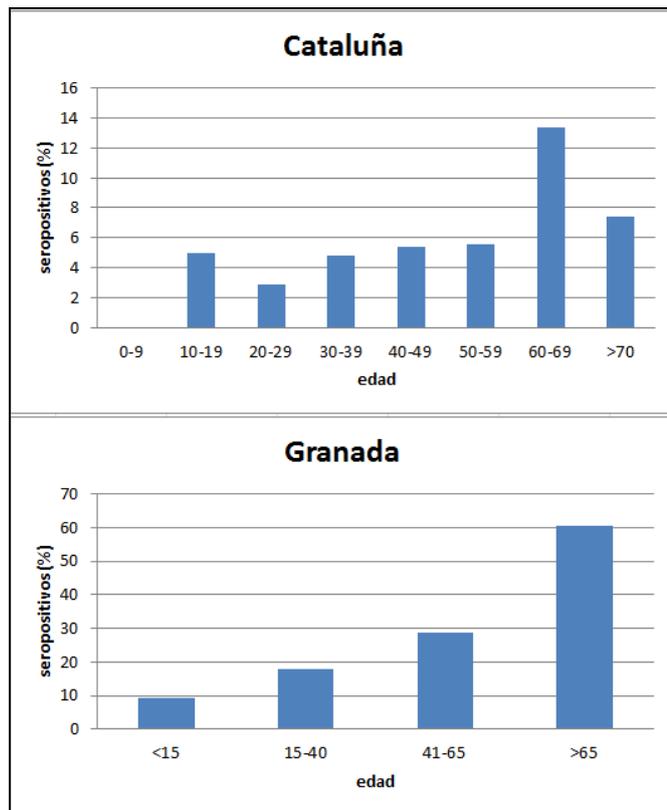
Región	Número de muestras	Toscana (% positivas)	Nápoles (% positivas)	Sicilia (% positivas)
Granada	316	27,2	7,9	3,5
Barcelona	176	28,4	19,3	1,7
Santiago de Compostela	96	11,4	30,2	0
Las Palmas de Gran Canaria	100	20,0	20,0	1,0
San Sebastián	97	11,3	4,1	2,0
Jerez	97	30,9	6,1	5,1
Murcia	100	19,0	4,0	0
Madrid	186	23,5	6,4	1,6
Palma de Mallorca	100	61,0	1,8	3,0
<b>Total</b>	<b>1268</b>	<b>26,2</b>	<b>11,9</b>	<b>2,2</b>

Fuente: elaboración propia basada en datos de Mendoza et al (8).

Por otra parte, se ha descrito una exposición importante al virus Toscana en los animales domésticos. En la provincia de Granada se encontró seropositividad en todos los animales domésticos estudiados mediante técnicas de inmunofluorescencia indirecta. Las mayores tasas de seroprevalencia se detectaron en caballos (64%) gatos (60%) y perros (48%). También se detectaron anticuerpos en ovejas (33%), cerdos (22%), cabras (18%) y vacas (18%) (65).

Los estudios realizados en flebotomos también han demostrado la presencia de virus Toscana. En 2003, en estudios llevados a cabo en la red "EVITAR" (Enfermedades Víricas Transmitidas por Artrópodos y Roedores), mostraron la presencia de material genético de Toscana en un 0,05% de los flebotomos capturados en la provincia de Granada (64). Esta prevalencia, claramente inferior a la identificada en las zonas endémicas de Italia donde el virus se detecta en un 0,2% de los vectores, ha llevado a explicar en parte durante años la también menor incidencia de la enfermedad en el sur de España, comparada con la región central de Italia (64,66). Sin embargo, el hallazgo del virus Toscana en el 0,21% de *P. perniciosus* estudiados recientemente en el municipio de Fuenlabrada del sur de Madrid, así como la alta prevalencia de anticuerpos frente a este virus en diferentes poblaciones de la geografía española (tabla 4) sugiere la posibilidad de que los casos de meningitis por virus Toscana estén pasando inadvertidos o que el virus que circula en España sea menos virulento que el que circula en Italia (64,67).

**Figura 6.** Seropositividad a virus Toscana en las poblaciones generales de Cataluña y Granada. Distribución por edades.



Fuente: elaboración propia con datos de Cardeñosa *et al* 2013 y Sanbonmatsu *et al* 2005 (58,64)

### 2.1.2. Virus Granada

El virus Granada se ha aislado en flebotomos en el sur de España, sin que se haya confirmado ningún caso en humanos. El análisis completo de su genoma indica que el virus Granada podría ser el resultado de la recombinación genética del virus Marsella, que aportaría los segmentos L y S, y otro flebovirus no identificado que aportaría el segmento M (40).

Se han realizado varios estudios de seroprevalencia en humanos utilizando técnicas de inmunofluorescencia directa, mostrando una prevalencia de anticuerpos frente a virus Granada de 15% en la población de la provincia de Granada, si bien mediante esta técnica se pueden producir reacciones cruzadas con Toscana (6,40). Mediante neutralización viral, la estimación de la seroprevalencia de este virus en dos estudios en Granada fue de 2 y 2,8% (6,40).

En el estudio realizado en flebotomos capturados en Granada e Ibiza entre los años 2004 y 2005, se pudo detectar mediante PCR y secuenciación, el virus Granada en el 11% de los lotes estudiados (40).

### 2.1.3. Virus Nápoles, Sicilia, Arbia y Arrabida.

Los virus Nápoles y Sicilia no se han aislado en España ni en humanos, ni en animales ni en flebotomos. Los anticuerpos frente a estos virus u otros relacionados se han detectado en un estudio realizado en sueros de donantes obtenidos entre 1988 y 1996 (Tabla 4)(8) pero habría que analizar con más profundidad la especificidad de la señal obtenida en este estudio en base a los conocimientos actuales.

Los virus Arbia y Arrabida-like sí se han aislado recientemente en nuestro país en flebotomos infectados en el municipio de Fuenlabrada de Madrid (Anexo 5) (67). De momento se desconoce la implicación que este hallazgo puede tener para la salud humana.

## 2.2 Situación de los flebotomos en España

Sólo se han identificado 11 especies de flebotomos en España perteneciente a dos géneros, *Sergentomyia* y *Phlebotomus*. A continuación se exponen los géneros, con la denominación taxonómica previa entre paréntesis y las especies encontradas en nuestro país:

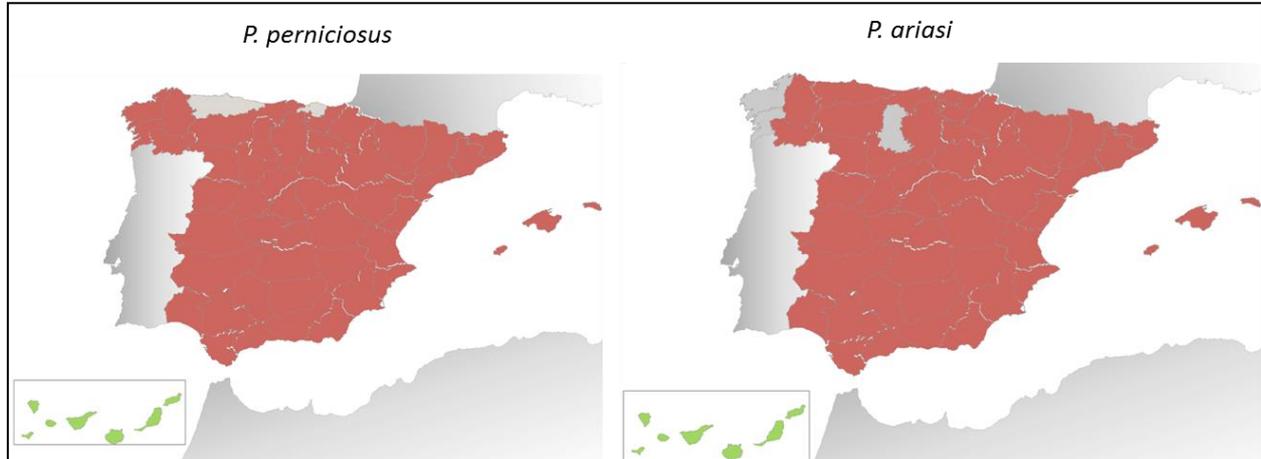
- *Sergentomyia minuta* (Rondani,1843): España peninsular, Islas Baleares, Islas Canarias.
- *Sergentomyia fallax*, (Parrot, 1921): Islas Canarias.
- *Phlebotomus papatasi* (Scopoli,1786): España peninsular, Islas Baleares.
- *Phlebotomus perniciosus* (Newstead,1911): España peninsular, Islas Baleares, Islas Canarias.
- *Phlebotomus ariasi* (Tonnoir, 1921): España peninsular, Islas Baleares.
- *Phlebotomus langeroni* (Nitzulescu, 1930): España peninsular.
- *Phlebotomus sergenti* (Parrot, 1917): España peninsular, Islas Baleares, Islas Canarias.
- *Phlebotomus alexandri* (Sinton 1928): España peninsular.
- *Phlebotomus chabaudi* (Croset, Abonnenc y Roiux, 1970): España peninsular.
- *Phlebotomus mascitti* (Grassi, 1908): España peninsular.
- *Phlebotomus fortunatarum* (Ubeda Ontiveros y cols, 1982): Islas Canarias.

Hay citada en la península otra especie africana, *Phlebotomus longicuspis* Nitzulescu, 1930, pero algunos autores cuestionan la validez taxonómica de esta especie y tan sólo la consideran como una variante morfológica de *Phlebotomus (Larrousius) perniciosus* (69).

Aunque *P. perniciosus* y *P. ariasi* son las especies de flebotomos más extendidas geográficamente en nuestro país, otras especies como *P. papatasi* y *P. sergenti* se distribuyen en mayor o menor medida por el territorio. La distribución principal de estos vectores es en el sur y centro de la península y la costa mediterránea, así como las Islas Baleares. Respecto a otras especies de flebotomos, en España no está documentada la presencia de *P. perfiliewi*, el transmisor del virus Toscana más abundante en Italia. Otras especies como *P. mascitti*, *P. alexandri* y *P. chabadi* se encuentran de forma puntual, mientras que *P. similis*, *P. tobbi* y *P. neglectus* no están presentes en nuestra geografía (Figuras 3 y 7 y Tabla 5). En la isla de

Lanzarote, se han capturado flebotomos con muy baja densidad, encontrándose tan solo *S. minuta* (0,15 especímenes/m<sup>2</sup>) y *S. fallax* (1,03 especímenes/m<sup>2</sup>), pero ningún ejemplar del género *Phlebotomus* (68).

**Figura 7.** Detección de *P. perniciosus* y *P. ariasi* por provincias de España, 2019.



Rojo: detección de flebotomo; gris: no detectado; verde: no estudiado.

Fuente: Lucientes et al, 2019 (69).

**Tabla 5.** Algunas encuestas entomológicas de flebotomos realizadas en España. Lugares de realización del estudio ordenados de norte a sur. Porcentaje de *P. perniciosus*, *P. ariasi*, *P. papatasi*, *P. sergenti* y *S. minuta*, sobre el total de flebotomos recolectados (n).

Lugar de la encuesta, autor, fecha (ref)	n	<i>P.</i> <i>perniciosus</i> (%)	<i>P.</i> <i>ariasi</i> (%)	<i>P.</i> <i>papatasi</i> (%)	<i>P.</i> <i>sergenti</i> (%)	<i>S. minuta</i> (%)
<b>Castellón,</b> Arnedo, 1994 (70)	2.267	8	0,2	0,2	0,3	91
<b>Valle del Ebro y Levante,</b> Aransay, 2004 (71)	1.643	61	34	2,5	0,7	1,8
<b>Centro y norte de Madrid,</b> Gálvez 2010 (72)	9.557	24,9	3	0,1	0,8	71,6
<b>Fuenlabrada, Madrid,</b> González, 2017 (73)	45.127	75,3	0	0,005	0,005	24,6
<b>Castilla-La Mancha,</b> Durán-Martínez, 2013 (74)	152	93	7	1,7	-	-
<b>Murcia,</b> Risueño, 2017 (76)	3.644	80	<1	10	5	4
<b>Almería,</b> Morillas-Márquez 1991 (75)	22.166	33,6	2,1	7,4	3,1	53
<b>Sur de Granada,</b> Barón, 2011 (76)	30.019	7,5	0,75	-	-	89,9

La densidad de flebotomos varía en función de la climatología y el uso del suelo. En muchas zonas de España las poblaciones, sobre todo de *P. perniciosus*, tienen dos picos de abundancia, uno en primavera y comienzos de verano y otro en otoño. El pico de otoño seguramente es más importante en la transmisión de los FTF, porque se detectan un porcentaje mayor de hembras que han ingerido sangre previamente y,

por lo tanto, será más alta la posibilidad de estar infectadas. En un estudio realizado en la provincia de Madrid se detectó la presencia de *P. perniciosus* desde el mes de mayo hasta noviembre con dos picos de abundancia en julio y en septiembre. En la misma zona, *P. ariasi* presentó actividad desde mayo hasta octubre, pero solo con un pico de abundancia en agosto (77). En España, se ha observado que la densidad de *P. perniciosus* es mayor en las zonas más secas y áridas con temperaturas más cálidas, predominando en las zonas denominadas meso- y termo-mediterráneas. La densidad aumenta de forma progresiva según se sube desde el nivel del mar, siendo 7,8 veces más frecuente a altitudes entre 769-1153 metros que a 0-384 metros. Por otra parte, *P. ariasi* se adapta mejor a las zonas más frías y altitudes por encima de los 600-900 metros (zonas supra mediterráneas) (71,74,78,79).

En cuanto al uso del suelo, *P. perniciosus* y *P. ariasi* predominan en zonas agrícolas no urbanas, con ausencia de carreteras asfaltadas, en los muros protegidos del viento, sobre todo en la cara sur y este y en zonas donde hay ganado y aves (80). En los mapas de riesgo realizados en el estudio en la provincia de Granada se encontró que la probabilidad de que *P. perniciosus* estuviera presente aumentaba en los edificios de fecha de construcción más antigua (76,79).

### 3. Evaluación del riesgo para España

#### 3.1 Probabilidad de transmisión

##### 3.1.1. Factores que contribuyen a la emergencia y extensión de los flebovirus transmitidos por flebotomos.

Los factores que contribuyen a la emergencia y extensión de los FTF son complejos y están relacionados, entre otros, con características de los propios virus, las condiciones ambientales favorables para el vector y los programas de control vectorial.

Los FTF tienen una alta tasa de mutaciones lo que conlleva la generación rápida de nuevos serotipos virales. Ello podría condicionar la aparición de nuevos virus o variantes más transmisibles o más patógenos para el ser humano. Por otra parte, existe la posibilidad de introducción de nuevos virus de FTF a través de viajeros virémicos procedentes de otros continentes (24).

Es previsible que el aumento generalizado de las temperaturas que está experimentando el planeta, junto con los cambios en el uso del suelo, favorecerán que los flebotomos vayan colonizando regiones más septentrionales y también zonas con mayor altitud (24,29). El aumento de las precipitaciones también favorece al vector puesto que para la supervivencia de las larvas es necesario un grado de humedad considerable. Sin embargo, el exceso de precipitaciones suele estar asociado a una disminución de la densidad de flebotomos, derivada de una reducción del número de los refugios para los adultos durante el día y a la destrucción de las formas inmaduras arrastradas por las riadas (81). Los casos de FTF en humanos están estrechamente relacionados con las temporadas de mayores aumentos de temperatura (28,77,82).

Los programas de control vectorial que se desarrollan dentro de las estrategias de prevención de las administraciones, tanto locales como nacionales repercuten en la densidad de vectores. En general, estos

programas constituyen una medida muy eficaz para reducir o interrumpir la transmisión de las infecciones. Sin embargo, en el caso concreto de los flebotomos se muestran poco eficaces y se llevan a cabo sólo de forma esporádica. Por una parte, los hábitos de las hembras de la mayoría de las especies que se encuentran en España son exofágicos (pican en el exterior) y exofilicos (descansan en el exterior durante la etapa de maduración de los huevos), lo que hace que los insecticidas aplicados dentro de las casas sean menos efectivos. Por otra parte, las poblaciones de flebotomos se encuentran en diferentes estadios y la acción de los insecticidas piretroides sobre las fases larvarias es inexistente o muy limitada debido a lo inaccesible de los pocos lugares de cría que se conocen y a la dificultad para determinar con precisión dónde se están desarrollando en realidad. Por tanto, estas poblaciones se distribuyen en zonas muy amplias donde existe un gran número de potenciales refugios y áreas de cría de muy variada tipología. Por estos factores, los efectos de los tratamientos de desinsectación pueden dar resultados contradictorios y muy limitados el tiempo (77). En algunos contextos han resultado eficaces los tratamientos ambientales por nebulización o termonebulización con insecticidas piretroides en áreas con especial densidad del vector y riesgo de transmisión por su cercanía a lugares habitados (parques interurbanos fundamentalmente) y también el rociamiento de insecticidas piretroides con mayor capacidad residual en muros, registros, solares, granjas, tajeas, etc. en áreas cercanas a las viviendas o incluso en el interior del casco urbano (83). Hay que tener en cuenta que la creciente resistencia a los insecticidas, por suerte no muy extendida en flebotomos, y la paulatina reducción del número de insecticidas autorizados y comercializados en la Unión Europea para su uso en programas preventivos de control vectorial, reduce notablemente las herramientas disponibles para la prevención (84).

Otras actuaciones centradas en el medio ambiente han demostrado ser eficaces en el control de los vectores. Para ello es importante determinar en cada entorno concreto cuáles son las áreas con mayor densidad de flebotomos y las condiciones ambientales sobre las que se puede actuar de forma selectiva. Las áreas de actuación serían (83) :

- Destrucción y modificación del hábitat del flebotomo en la medida de lo posible, como p.ej. el enfoscado de grietas en las paredes y del pavimento y la retirada y cubrición de rocas.
- Creación de barreras físicas para impedir la actividad del vector, como p.ej. cierre y sellado de registros de pluviales y de pozos y cierre o colocación de mallas en las rejillas de ventilación de los sótanos.
- Limitación de áreas de refugio y de alimentación: desbrozado, eliminación de vegetación excesiva y retirada de cúmulos de leña, restos vegetales y otros restos orgánicos, limpieza del alcantarillado, control de plagas de animales potenciales fuentes de alimentación del vector (p. ej. desratización, control de poblaciones de lepóridos y de colonias de gatos).

### **3.1.2. Factores que favorecen el contacto de los vectores con los seres humanos.**

Los cambios demográficos y medio ambientales pueden favorecer el contacto de los vectores con los seres humanos. La rápida transformación de zonas rurales y agrícolas en zonas urbanas y el consiguiente abandono de las prácticas agrícolas ha dado paso a terrenos ecológicamente degradados donde podría proliferar el vector. El enorme desarrollo urbanístico en España y en concreto, el incremento en el número de viviendas unifamiliares con jardín que ha tenido lugar fundamentalmente alrededor de grandes urbes

(85) así como la modificación del entorno de las grandes ciudades creando amplios espacios verdes protegidos, incrementa las condiciones propicias para que el flebotomo se desarrolle en la proximidad del hábitat de los seres humanos (77).

## **3.2 Impacto en la población**

### **3.2.1. Susceptibilidad de la población.**

En principio la población española sería susceptible a la infección por FTF, si bien un pequeño porcentaje podría estar protegido por la presencia de anticuerpos generados en una exposición previa.

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

### **3.2.2. Gravedad de la enfermedad**

En general, las infecciones por FTF cursan de forma asintomática y en ocasiones originan un síndrome febril autolimitado con una sintomatología similar a la gripe. Los síntomas neurológicos se han descrito, únicamente, asociados a la infección por virus Toscana y consisten fundamentalmente en cuadros de meningitis aséptica, que suelen ser autolimitados, aunque en ocasiones se han descrito complicaciones o secuelas.

### **3.2.3. Preparación frente a la enfermedad**

Según los diferentes autores, la etiología de las meningitis asépticas quedaría sin un diagnóstico claro en un 40-60% de los casos, pudiendo llegar a ser de hasta el 81% según las series (86–89). En España, la mayoría de los casos de meningitis aséptica por virus Toscana se han identificado de forma retrospectiva en el contexto de estudios de investigación. Esto parece indicar que por una parte, la prueba diagnóstica no está disponible en la mayoría de los centros y por otra, que el grado de sospecha de los clínicos seguramente no es muy elevado.

## **3.3 Conclusiones**

En resumen, en España hay presencia tanto del vector como de los flebovirus. Hasta ahora se han detectado seis tipos diferentes de flebovirus transmitidos por flebotomos, pero la presencia de virus Sicilia y Nápoles debe ser confirmada mediante estudios más específicos. Solamente Toscana se ha identificado como causa de enfermedad grave, hasta el momento se desconoce la importancia del resto de virus para la salud humana. Aunque, probablemente, una pequeña parte de la población es inmune debido a contactos previos, la mayoría es susceptible. La probabilidad de transmisión es mayor en las zonas más cálidas y secas del país, la costa mediterránea y entornos rurales durante los meses de verano y otoño.

Con los datos disponibles, el riesgo de que se produzcan casos sintomáticos por virus Toscana sería muy bajo, si bien no se puede descartar que aparezcan casos esporádicos o en forma de brotes en lugares donde las densidades de flebotomos son más altas. Aunque la enfermedad no suele ser grave, los casos de meningitis y las complicaciones asociadas a la misma sí lo son. La ausencia de pruebas diagnósticas, de

tratamiento específico y la escasa sospecha diagnóstica entre los profesionales sanitarios en el momento actual, podrían aumentar el impacto, pero dado que el riesgo de transmisión es muy bajo y en general se trata de una enfermedad leve, el riesgo de la enfermedad en su conjunto se considera bajo.

### **3.4 Recomendaciones**

- Generar mayor conocimiento científico sobre los flebovirus transmitidos por flebotomos en España.
- Aumentar el grado de sospecha de los profesionales sanitarios sobre las meningitis asépticas causadas por virus Toscana, especialmente en zonas donde se ha detectado una gran densidad de flebotomos.
- Disponer de las pruebas diagnósticas para poder identificar los casos de enfermedad, al menos por virus Toscana
- A nivel local, evaluar los riesgos ambientales y sociales para proponer las medidas de prevención adecuadas en cada contexto.
- En caso de brote, aplicar las medidas necesarias para el control vectorial incluyendo las actuaciones ambientales de modificación del hábitat y la aplicación de insecticidas apropiados pero siempre de forma selectiva.

## 4. Bibliografía

1. Moriconi M, Rugna G, Calzolari M, Bellini R, Albieri A, Angelini P, et al. Phlebotomine sand fly-borne pathogens in the Mediterranean Basin: Human leishmaniasis and phlebovirus infections. *PLoS Negl Trop Dis*. agosto de 2017; 11(8):e0005660.
2. Alkan C, Bichaud L, de Lamballerie X, Alten B, Gould EA, Charrel RN. Sandfly-borne phleboviruses of Eurasia and Africa: epidemiology, genetic diversity, geographic range, control measures. *Antiviral Res*. octubre de 2013; 100(1):54-74.
3. Plyusnin A, Beaty BJ, Elliott RM, Goldbach R, Kormelink R, Lundkvist A. Bunyaviridae In *Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses*. Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. San Diego, CA: Elsevier Academic Press; 2012. 693–709 p.
4. International Committee on Taxonomy of Viruses. International Committee on Taxonomy of Viruses 9th report [Internet]. 2009. Disponible en: <https://talk.ictvonline.org/>
5. Palacios G, Tesh RB, Savji N, Travassos da Rosa APA, Guzman H, Bussetti AV, et al. Characterization of the Sandfly fever Naples species complex and description of a new Karimabad species complex (genus Phlebovirus, family Bunyaviridae). *JGenVirol*. febrero de 2014; 95(Pt 2):292-300.
6. Navarro-Marí JM, Gómez-Camarasa C, Pérez-Ruiz M, Sanbonmatsu-Gámez S, Pedrosa-Corral I, Jiménez-Valera M. Clinic-epidemiologic study of human infection by Granada virus, a new phlebovirus within the sandfly fever Naples serocomplex. *Am J Trop Med Hyg*. mayo de 2013;88(5):1003-6.
7. Ergunay K, Ismayilova V, Colpak IA, Kansu T, Us D. A case of central nervous system infection due to a novel Sandfly Fever Virus (SFV) variant: Sandfly Fever Turkey Virus (SFTV). *J Clin Virol*. mayo de 2012; 54(1):79-82.
8. Mendoza-Montero J, Gámez-Rueda MI, Navarro-Marí JM, de la Rosa-Fraile M, Oyonarte-Gómez S. Infections due to sandfly fever virus serotype Toscana in Spain. *Clin Infect Dis*. septiembre de 1998; 27(3):434-6.
9. Howell BA, Azar MM, Landry ML, Shaw AC. Toscana virus encephalitis in a traveler returning to the United States. *J Clin Microbiol*. abril de 2015; 53(4):1445-7.
10. Jaijakul S, Arias CA, Hossain M, Arduino RC, Wootton SH, Hasbun R. Toscana meningoencephalitis: a comparison to other viral central nervous system infections. *J Clin Virol*. noviembre de 2012; 55(3):204-8.
11. Papa A, Kesisidou C, Kontana A, Arapidou Z, Petropoulou D. Phlebovirus infection in Greece: a case report. *Hippokratia*. junio de 2015; 19(2):189-91.
12. Imirzalioglu C, Schaller M, Bretzel RG. [Sandfly fever Naples virus (serotype Toscana) infection with meningeal involvement after a vacation in Italy]. *Dtsch Med Wochenschr*. 15 de diciembre de 2006; 131(50):2838-40.
13. Oechtering J, Petzold GC. Acute hydrocephalus due to impaired CSF resorption in Toscana virus meningoencephalitis. *Neurology*. 21 de agosto de 2012; 79(8):829-31.

14. Baldelli F, Ciufolini MG, Francisci D, Marchi A, Venturi G, Fiorentini C, et al. Unusual presentation of life-threatening Toscana virus meningoencephalitis. *Clin Infect Dis*. 15 de febrero de 2004; 38(4):515-20.
15. Cusi MG, Savellini GG. Diagnostic tools for Toscana virus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. julio de 2011; 9(7):799-805.
16. Charrel RN, Gallian P, Navarro-Mari J-M, Nicoletti L, Papa A, Sánchez-Seco MP, et al. Emergence of Toscana virus in Europe. *Emerging Infect Dis*. noviembre de 2005; 11(11):1657-63.
17. Young DG, Perkins PV. Phlebotomine sand flies of North America (Diptera: psychodidae). *Journal of the American Mosquito Control Association*. 1984; 44:263-304.
18. Killick-Kendrick R. The biology and control of phlebotomine sand flies. *Clin Dermatol*. junio de 1999; 17(3):279-89.
19. Killick-Kendrick R. The biology and control of phlebotomine sand flies. *Clin Dermatol*. junio de 1999; 17(3):279-89.
20. Rosário ING, Andrade AJ de, Ligeiro R, Ishak R, Silva IM. Evaluating the Adaptation Process of Sandfly Fauna to Anthropized Environments in a Leishmaniasis Transmission Area in the Brazilian Amazon. *J Med Entomol*. 1 de marzo de 2017; 54(2):450-9.
21. Lucientes J. Los Flebotomos vectores de la Leishmaniasis en España. En: Brote de Leishmaniasis en Fuenlabrada y otros municipios de la Comunidad de Madrid: el papel de las liebres y los conejos como reservorios. Comunidad de Madrid. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad; 2017.
22. Sabin AB AB. Experimental studies on Phlebotomus (pappataci, sandfly) fever during World War II. *Arch Gesamte Virusforsch*. 1951; 4(4):367-410.
23. Tesh RB, Lubroth J, Guzman H. Simulation of arbovirus overwintering: survival of Toscana virus (Bunyaviridae:Phlebovirus) in its natural sand fly vector Phlebotomus perniciosus. *Am J Trop Med Hyg*. noviembre de 1992; 47(5):574-81.
24. Depaquit J, Grandadam M, Fouque F, Andry PE, Peyrefitte C. Arthropod-borne viruses transmitted by Phlebotomine sandflies in Europe: a review. *Euro Surveill*. 11 de marzo de 2010; 15(10):19507.
25. Maroli M, Ciufolini MG, Verani P. Vertical transmission of Toscana virus in the sandfly, Phlebotomus perniciosus, via the second gonotrophic cycle. *Med Vet Entomol*. julio de 1993; 7(3):283-6.
26. Tesh RB, Modi GB. Maintenance of Toscana virus in Phlebotomus perniciosus by vertical transmission. *Am J Trop Med Hyg*. enero de 1987; 36(1):189-93.
27. Heymann, D. Control of communicable diseases manual. 20.<sup>a</sup> ed. Apha Press; 2015.
28. Cusi MG, Savellini GG, Zanelli G. Toscana virus epidemiology: from Italy to beyond. *OpenVirolJ*. 22 de abril de 2010; 4:22-8.:22-8.
29. Medlock JM, Hansford KM, Van Bortel W, Zeller H, Alten B. A summary of the evidence for the change in European distribution of phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) of public health importance. *J Vector Ecol*. junio de 2014; 39(1):72-7.

30. Maroli M, Rossi L, Baldelli R, Capelli G, Ferroglia E, Genchi C, et al. The northward spread of leishmaniasis in Italy: evidence from retrospective and ongoing studies on the canine reservoir and phlebotomine vectors. *Trop Med Int Health*. febrero de 2008; 13(2):256-64.
31. European Centre for Disease Prevention and Control. Phlebotomine sandflies maps [Internet]. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-data/phlebotomine-maps>
32. Verani P; Lopes MC; Nicoletti L; Balducci M. Studies on Phlebotomus transmitted viruses in Italy: I. Isolation and characterization of a Sandfly fever Naples-like virus. *Arboviruses in the Mediterranean Countries*. Zbl Bakt , Gustav Fischer Verlag Stuttgart-New York. 1980; (Suppl 9):195–201.
33. Gliglic A, Miscevic Z, Tesh RB, Travassos da Rosa A, Zivkovic V. First isolations of Naples sandfly fever virus in Yugoslavia. *Mikrobiologija*. 1982; 19:167– 175.
34. Charrel RN, Izri A, Temmam S, de Lamballerie X, Parola P. Toscana virus RNA in *Sergentomyia minuta* files. *Emerging Infect Dis*. agosto de 2006; 12(8):1299-300.
35. Rodhain F; Madulo-Leblond G; Hannoun C; Tesh RB. Le virus Corfu. Un nouveau Phlebovirus virus isole de Phlebotomes en Grece. *Ann Inst Pasteur/ Virol*. 1985; 126:161-6.
36. Izri A, Temmam S, Moureau G, Hamrioui B, de Lamballerie X, Charrel RN. Sandfly fever Sicilian virus, Algeria. *Emerging Infect Dis*. mayo de 2008; 14(5):795-7.
37. Verani P, Ciufolini MG, Caciolli S, Renzi A, Nicoletti L, Sabatinelli G, et al. Ecology of viruses isolated from sand flies in Italy and characterized of a new Phlebovirus (Arabia virus). *Am J Trop Med Hyg*. marzo de 1988; 38(2):433-9.
38. Zhioua E, Moureau G, Chelbi I, Ninove L, Bichaud L, Derbali M, et al. Punique virus, a novel phlebovirus, related to sandfly fever Naples virus, isolated from sandflies collected in Tunisia. *J Gen Virol*. mayo de 2010; 91(Pt 5):1275-83.
39. Charrel RN, Moureau G, Temmam S, Izri A, Marty P, Parola P, et al. Massilia virus, a novel Phlebovirus (Bunyaviridae) isolated from sandflies in the Mediterranean. *Vector Borne Zoonotic Dis*. octubre de 2009; 9(5):519-30.
40. Collao X, Palacios G, De OF, Sanbonmatsu S, Perez-Ruiz M, Navarro JM, et al. Granada virus: a natural phlebovirus reassortant of the sandfly fever Naples serocomplex with low seroprevalence in humans. *AmJTropMedHyg*. octubre de 2010; 83(4):760-5.
41. Torun Edis C, Yağcı Çağlayık D, Uyar Y, Korukluoğlu G, Ertek M. [Sandfly fever outbreak in a province at Central Anatolia, Turkey]. *Mikrobiyol Bul*. julio de 2010; 44(3):431-9.
42. Papa A, Konstantinou G, Pavlidou V, Antoniadis A. Sandfly fever virus outbreak in Cyprus. *Clin Microbiol Infect*. febrero de 2006; 12(2):192-4.
43. Darwish MA, Feinsod FM, Scott RM, Ksiazek TG, Botros BA, Farrag IH, et al. Arboviral causes of non-specific fever and myalgia in a fever hospital patient population in Cairo, Egypt. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1987; 81(6):1001-3.
44. Kocak Tufan Z, Weidmann M, Bulut C, Kinikli S, Hufert FT, Dobler G, et al. Clinical and laboratory findings of a sandfly fever Turkey Virus outbreak in Ankara. *J Infect*. noviembre de 2011; 63(5):375-81.

45. Carhan A, Uyar Y, Ozkaya E, Ertek M, Dobler G, Dilcher M, et al. Characterization of a sandfly fever Sicilian virus isolated during a sandfly fever epidemic in Turkey. *J Clin Virol.* agosto de 2010; 48(4):264-9.
46. Guler S, Guler E, Caglayik DY, Kokoglu OF, Ucmak H, Bayrakdar F, et al. A sandfly fever virus outbreak in the East Mediterranean region of Turkey. *Int J Infect Dis.* abril de 2012; 16(4):e244-246.
47. Veater J, Mehedi F, Cheung CK, Nabarro L, Osborne J, Wong N, et al. Toscana virus meningo-encephalitis: an important differential diagnosis for elderly travellers returning from Mediterranean countries. *BMC Geriatr.* 29 de agosto de 2017; 17(1):193.
48. Kuhn J, Bewermeyer H, Hartmann-Klosterkoetter U, Emmerich P, Schilling S, Valassina M. Toscana virus causing severe meningoencephalitis in an elderly traveller. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* noviembre de 2005; 76(11):1605-6.
49. Ehrnst A, Peters CJ, Niklasson B, Svedmyr A, Holmgren B. Neurovirulent Toscana virus (a sandfly fever virus) in Swedish man after visit to Portugal. *Lancet.* 25 de mayo de 1985; 1(8439):1212-3.
50. Schwarz TF, Jäger G, Gilch S, Pauli C. Serosurvey and laboratory diagnosis of imported sandfly fever virus, serotype Toscana, infection in Germany. *Epidemiol Infect.* junio de 1995; 114(3):501-10.
51. Peyrefitte CN, Devetakov I, Pastorino B, Villeneuve L, Bessaud M, Stolidi P, et al. Toscana virus and acute meningitis, France. *Emerging Infect Dis.* mayo de 2005; 11(5):778-80.
52. Martinez-Garcia FA, Moreno-Docon A, Lopez-Lopez M, bert-Lacal L, Martinez-Toldos MC, Segovia-Hernandez M, et al. [A case of meningitis due to Toscana virus in Murcia]. *RevNeurol.* 1 de septiembre de 2007; 45(5):317-8.
53. Navarro JM, Fernández-Roldán C, Pérez-Ruiz M, Sanbonmatsu S, de la Rosa M, Sánchez-Seco MP. [Meningitis by Toscana virus in Spain: description of 17 cases]. *Med Clin (Barc).* 27 de marzo de 2004; 122(11):420-2.
54. Sghaier W, Bahri O, Kedous E, Fazaa O, Rezig D, Touzi H, et al. [Retrospective study of viral causes of central nervous system infections in Tunisia (2003-2009)]. *Med Sante Trop.* diciembre de 2012; 22(4):373-8.
55. Dupouey J, Bichaud L, Ninove L, Zandotti C, Thirion-Perrier L, de Lamballerie X, et al. Toscana virus infections: a case series from France. *J Infect.* marzo de 2014; 68(3):290-5.
56. Calzolari M, Angelini P, Finarelli AC, Cagarelli R, Bellini R, Albieri A, et al. Human and entomological surveillance of Toscana virus in the Emilia-Romagna region, Italy, 2010 to 2012. *Euro Surveill.* 4 de diciembre de 2014; 19(48):20978.
57. Eitrem R, Stylianou M, Niklasson B. High prevalence rates of antibody to three sandfly fever viruses (Sicilian, Naples, and Toscana) among Cypriots. *Epidemiol Infect.* diciembre de 1991; 107(3):685-91.
58. Cardeñosa N, Kaptoul D, Fernández-Viladrich P, Aranda C, de Ory F, Niubó J, et al. Toscana virus infection in Catalonia (Spain). *Vector Borne Zoonotic Dis.* abril de 2013; 13(4):273-5.
59. Tappe D, Schmidt-Chanasit J, Gunther S, Ries A, Ziegler U, Muller A, et al. Acute Toscana virus infection mimicked by Yersinia-induced reactive arthritis syndrome after journey to Spain. *J Clin Virol.* enero de 2010; 47(1):104-5.

60. Echevarría J-M, de Ory F, Guisasola M-E, Sánchez-Seco M-P, Tenorio A, Lozano A, et al. Acute meningitis due to Toscana virus infection among patients from both the Spanish Mediterranean region and the region of Madrid. *J Clin Virol.* enero de 2003; 26(1):79-84.
61. De OF, Gegundez MI, Fedele CG, Sanchez-Seco MP. [Toscana virus, West Nile virus and lymphochoriomeningitis virus as causing agents of aseptic meningitis in Spain]. *MedClin(Barc).* 25 de abril de 2009; 132(15):587-90.
62. Leyes M, Ruiz de GE, Ribas MA, Penaranda M. [Presence of the Toscana virus in Majorca. Prevalence and epidemiological characteristics in a hospital population]. *EnfermInfeccMicrobiolClin.* abril de 2011; 29(4):315-6.
63. Martínez-García FA, Moreno-Docón A, Segovia-Hernández M, Fernández-Barreiro A. [Deafness as a sequela of Toscana virus meningitis]. *Med Clin (Barc).* 3 de mayo de 2008; 130(16):639.
64. Sanbonmatsu-Gamez S, Perez-Ruiz M, Collao X, Sanchez-Seco MP, Morillas-Marquez F, de la R-F, et al. Toscana virus in Spain. *EmergInfectDis.* noviembre de 2005; 11(11):1701-7.
65. Navarro-Mari JM, Palop-Borras B, Perez-Ruiz M, Sanbonmatsu-Gamez S. Serosurvey study of Toscana virus in domestic animals, Granada, Spain. *VectorBorneZoonoticDis.* mayo de 2011;11(5):583-7.
66. Valassina M, Cuppone AM, Bianchi S, Santini L, Cusi MG. Evidence of Toscana virus variants circulating in Tuscany, Italy, during the summers of 1995 to 1997. *J Clin Microbiol.* julio de 1998; 36(7):2103-4.
67. Remoli ME, Jiménez M, Fortuna C, Benedetti E, Marchi A, Genovese D, et al. Phleboviruses detection in *Phlebotomus perniciosus* from a human leishmaniasis focus in South-West Madrid region, Spain. *Parasit Vectors.* 13 de abril de 2016; 9:205.
68. Morillas-Márquez F, Díaz-Sáez V, Morillas-Mancilla MJ, Corpas-López V, Merino-Espinosa G, Gijón-Robles P, et al. Phlebotomine sandflies (Diptera, Phlebotomidae) of Lanzarote Island (Canary Islands, Spain): Ecological survey and evaluation of the risk of *Leishmania* transmission. *Acta Trop.* abril de 2017; 168:16-20.
69. Lucientes J. La Leishmaniosis y el cambio climático en España. Cambio de paradigma en la prevención. *Argos.* febrero de 2019; (206):46-7.
70. Arnedo Pena A et al. Leishmaniasis en Castellón: estudio epidemiológico de los casos humanos, vector y reservorio canino. *Revista Española de Salud Pública.* 1994; 68(4).
71. Aransay AM, Testa JM, Morillas-Marquez F, Lucientes J, Ready PD. Distribution of sandfly species in relation to canine leishmaniasis from the Ebro Valley to Valencia, northeastern Spain. *Parasitol Res.* diciembre de 2004; 94(6):416-20.
72. Gálvez R, Descalzo MA, Guerrero I, Miró G, Molina R. Mapping the current distribution and predicted spread of the leishmaniosis sand fly vector in the Madrid region (Spain) based on environmental variables and expected climate change. *Vector Borne Zoonotic Dis.* julio de 2011; 11(7):799-806.
73. González E, Jiménez M, Hernández S, Martín-Martín I, Molina R. Phlebotomine sand fly survey in the focus of leishmaniasis in Madrid, Spain (2012-2014): seasonal dynamics, *Leishmania infantum* infection rates and blood meal preferences. *Parasit Vectors.* 1 de agosto de 2017; 10(1):368.

74. Durán-Martínez M, Ferroglio E, Acevedo P, Trisciuglio A, Zanet S, Gortázar C, et al. *Leishmania infantum* (Trypanosomatida: Trypanosomatidae) phlebotomine sand fly vectors in continental Mediterranean Spain. *Environ Entomol.* diciembre de 2013; 42(6):1157-65.
75. Morillas Márquez F, Sanchís Marín MC, Martín Sánchez J, Acedo Sánchez C. On *Phlebotomus perniciosus* Newstead, 1911 (Diptera, Phlebotomidae) in the Province of Almeria in southeastern Spain. *Parassitologia.* diciembre de 1991; 33 Suppl:437-44.
76. Barón SD, Morillas-Márquez F, Morales-Yuste M, Díaz-Sáez V, Irigaray C, Martín-Sánchez J. Risk maps for the presence and absence of *Phlebotomus perniciosus* in an endemic area of leishmaniasis in southern Spain: implications for the control of the disease. *Parasitology.* septiembre de 2011; 138(10):1234-44.
77. Lucientes J. Los Flebotomos vectores de la Leishmaniasis en España. En: Brote de Leishmaniasis en Fuenlabrada y otros municipios de la Comunidad de Madrid: el papel de las liebres y los conejos como reservorios. Comunidad de Madrid. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad; 2017.
78. Barón SD, Morillas-Marquez F, Morales-Yuste M, Diaz-Saez V, Irigaray C, Martin-Sanchez J. Risk maps for the presence and absence of *Phlebotomus perniciosus* in an endemic area of leishmaniasis in southern Spain: implications for the control of the disease. *Parasitology.* septiembre de 2011; 138(10):1234-44.
79. Risueño J, Muñoz C, Pérez-Cutillas P, Goyena E, González M, Ortuño M, et al. Understanding *Phlebotomus perniciosus* abundance in south-east Spain: assessing the role of environmental and anthropic factors. *Parasit Vectors.* 19 de abril de 2017; 10(1):189.
80. Gálvez R, Descalzo MA, Miró G, Jiménez MI, Martín O, Dos Santos-Brandao F, et al. Seasonal trends and spatial relations between environmental/meteorological factors and leishmaniasis sand fly vector abundances in Central Spain. *Acta Trop.* agosto de 2010; 115(1-2):95-102.
81. Simsek FM, Alten B, Caglar SS, Ozbel Y, Aytekin AM, Kaynas S, et al. Distribution and altitudinal structuring of phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) in southern Anatolia, Turkey: their relation to human cutaneous leishmaniasis. *J Vector Ecol.* diciembre de 2007; 32(2):269-79.
82. Valassina M, Valentini M, Pugliese A, Valensin PE, Cusi MG. Serological survey of Toscana virus infections in a high-risk population in Italy. *Clin Diagn Lab Immunol.* mayo de 2003; 10(3):483-4.
83. Iriaso A, Tello A, González-Mora D, Vázquez MA, Molina R, Jiménez M, et al. Control del Vector. En: Brote de Leishmaniasis en Fuenlabrada y otros municipios de la Comunidad de Madrid: el papel de las liebres y los conejos como reservorios. Comunidad de Madrid. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. 2017.
84. Suarez B. Evaluación del riesgo de transmisión de *Leishmania infantum* en España [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012. Disponible en: <http://msssi.es/profesionales/saludPublica/ccayes/analisisituacion/infoSitua.htm>
85. Molini F. Superficie artificial y viviendas unifamiliares en España, dentro del debate entre ciudad compacta y dispersa. *Boletín de la Asociación de Geógrafos Españoles.* 2010; 54:125-47.
86. Monticelli J, Geremia N, D'Agaro P, Petix V, Luzzati R. Aseptic central nervous system infections in adults: what predictor for unknown etiological diagnosis? *Neurol Sci.* mayo de 2018; 39(5):863-70.

87. Codina G, Cueto M, Echevarría JE, Vicente D. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del sistema nervioso central. En: Procedimientos en Microbiología Clínica. 2010.
88. O'Sullivan SS, O'Connell B, Redmond J. Aseptic meningitis: a 2-year review of diagnoses reached in a tertiary neurological and infectious disease centre. *Ir J Med Sci.* septiembre de 2007;176(3):215-9.
89. Shukla B, Aguilera EA, Salazar L, Wootton SH, Kaewpoowat Q, Hasbun R. Aseptic meningitis in adults and children: Diagnostic and management challenges. *J Clin Virol.* 2017; 94:110-4.
90. Alkan C, Alwassouf S, Piorkowski G, Bichaud L, Tezcan S, Dincer E, et al. Isolation, Genetic Characterization, and Seroprevalence of Adana Virus, a Novel Phlebovirus Belonging to the Salehabad Virus Complex, in Turkey. *J Virol.* 4 de febrero de 2015; 89(8):4080-91.
91. Navarro-Marçõ JM, GÇümez-Camarasa C, PÇ, rez-Ruiz M, Sanbonmatsu-GÇ-mez S, Pedrosa-Corral I, JimÇ, nez-Valera M. Clinicf\_ "Epidemiologic Study of Human Infection by Granada Virus, a New Phlebovirus within the Sandfly Fever Naples Serocomplex. *AmJTropMedHyg.* 1 de mayo de 2013;88(5):1003-6.
92. Bichaud L, Dachraoui K, Alwassouf S, Alkan C, Mensi M, Piorkowski G, et al. Isolation, full genomic characterization and neutralization-based human seroprevalence of Medjerda Valley virus, a novel sandfly-borne phlebovirus belonging to the Salehabad virus complex in northern Tunisia. *J Gen Virol.* marzo de 2016;97(3):602-10.
93. Venturi G, Marchi A, Fiorentini C, Ramadani N, Quaglio G, Kalaveshi A, et al. Prevalence of antibodies to phleboviruses and flaviviruses in Peja, Kosovo. *ClinMicrobiolInfect.* agosto de 2011; 17(8):1180-2.
94. Ergünay K, Saygan MB, Aydoğ an S, Lo MM, Weidmann M, Dilcher M, et al. Sandfly fever virus activity in central/northern Anatolia, Turkey: first report of Toscana virus infections. *Clin Microbiol Infect.* abril de 2011; 17(4):575-81.
95. Barakat AM, Smura T, Kuivanen S, Huhtamo E, Kurkela S, Putkuri N, et al. The Presence and Seroprevalence of Arthropod-Borne Viruses in Nasiriyah Governorate, Southern Iraq: A Cross-Sectional Study. *AmJTropMedHyg.* 6 de abril de 2016; 94(4):794-9.
96. Sakhria S, Bichaud L, Mensi M, Salez N, Dachraoui K, Thirion L, et al. Co-Circulation of Toscana Virus and Punique Virus in Northern Tunisia: A Microneutralisation-Based Seroprevalence Study. *PLoS Negl Trop Dis.* 12 de septiembre de 2013; 7(9):doi.
97. Navarro-Marí JM, Gómez-Camarasa C, Pérez-Ruiz M, Sanbonmatsu-Gámez S, Pedrosa-Corral I, Jiménez-Valera M. Clinic-epidemiologic study of human infection by Granada virus, a new phlebovirus within the sandfly fever Naples serocomplex. *Am J Trop Med Hyg.* mayo de 2013; 88(5):1003-6.
98. Cohen D, Zaide Y, Karasenty E, Schwarz M, LeDuc JW, Slepon R, et al. Prevalence of antibodies to West Nile fever, sandfly fever Sicilian, and sandfly fever Naples viruses in healthy adults in Israel. *Public Health Rev.* 1999; 27(1-3):217-30.
99. Anagnostou V, Papa A. Prevalence of antibodies to phleboviruses within the sand fly fever Naples virus species in humans, northern Greece. *Clin Microbiol Infect.* junio de 2013; 19(6):566-70.
100. Bichaud L, Piarroux RP, Izri A, Ninove L, Mary C, De Lamballerie X, et al. Low seroprevalence of sandfly fever Sicilian virus antibodies in humans, Marseille, France. *Clin Microbiol Infect.* agosto de 2011; 17(8):1189-90.

101. Calamusa G, Valenti RM, Vitale F, Mammina C, Romano N, Goedert JJ, et al. Seroprevalence of and risk factors for Toscana and Sicilian virus infection in a sample population of Sicily (Italy). *J Infect.* febrero de 2012; 64(2):212-7.
102. Brisbarre N, Attoui H, Gallian P, Di BP, Giorgi C, Cantaloube JF, et al. Seroprevalence of Toscana virus in blood donors, France, 2007. *Emerg Infect Dis.* mayo de 2011; 17(5):941-3.
103. Bichaud L, Souris M, Mary C, Ninove L, Thirion L, Piarroux RP, et al. Epidemiologic relationship between Toscana virus infection and *Leishmania infantum* due to common exposure to *Phlebotomus perniciosus* sandfly vector. *PLoS Negl Trop Dis.* septiembre de 2011; 5(9):e1328.
104. Papa A, Andriotis V, Tzilianos M. Prevalence of Toscana virus antibodies in residents of two Ionian islands, Greece. *Travel Med Infect Dis.* septiembre de 2010; 8(5):302-4.
105. Anagnostou V, Papa A. Seroprevalence of Toscana virus among residents of Aegean Sea islands, Greece. *Travel Med Infect Dis.* abril de 2013; 11(2):98-102.
106. Punda-Polić V, Jerončić A, Mohar B, Šiško Kraljević K. Prevalence of Toscana virus antibodies in residents of Croatia. *Clin Microbiol Infect.* junio de 2012; 18(6):E200-203.
107. Alkan C, Allal-Ikhlef AB, Alwassouf S, Baklouti A, Piorkowski G, de Lamballerie X, et al. Virus isolation, genetic characterization and seroprevalence of Toscana virus in Algeria. *Clin Microbiol Infect.* noviembre de 2015; 21(11):1040.e1-9.
108. Alwassouf S, Christodoulou V, Bichaud L, Ntais P, Mazeris A, Antoniou M, et al. Seroprevalence of Sandfly-Borne Phleboviruses Belonging to Three Serocomplexes (Sandfly fever Naples, Sandfly fever Sicilian and Salehabad) in Dogs from Greece and Cyprus Using Neutralization Test. *PLoS Negl Trop Dis.* octubre de 2016; 10(10):e0005063.
109. Sakhria S, Alwassouf S, Fares W, Bichaud L, Dachraoui K, Alkan C, et al. Presence of sandfly-borne phleboviruses of two antigenic complexes (Sandfly fever Naples virus and Sandfly fever Sicilian virus) in two different bio-geographical regions of Tunisia demonstrated by a microneutralisation-based seroprevalence study in dogs. *Parasit Vectors.* 12 de octubre de 2014;7:. doi:10.1186/s13071-014-0476-8.:doi-0476.
110. Maia C, Alwassouf S, CristÇüvÇœo JM, Ayhan N, Pereira A, Charrel RN, et al. Serological association between *Leishmania infantum* and sand fly fever Sicilian (but not Toscana) virus in sheltered dogs from southern Portugal. *Parasit Vectors.* 13 de marzo de 2017; 10:. doi:10.1186/s13071-017-2023-x.:doi-2023.
111. Dincer E, Gargari S, Ozkul A, Ergunay K. Potential Animal Reservoirs of Toscana Virus and Coinfections with *Leishmania infantum* in Turkey. *AmJTropMedHyg.* 1 de abril de 2015; 92(4):690-7.
112. Dahmani M, Alwassouf S, Grech-Angelini S, Marié J-L, Davoust B, Charrel RN. Seroprevalence of Toscana virus in dogs from Corsica, France. *Parasit Vectors.* 01 de 2016; 9(1):381.

## 5. Anexos

**Anexo 1.** Estudios de seroprevalencia de flebovirus transmitidos por flebotomos en humanos en la cuenca mediterránea, realizados mediante técnicas de neutralización in vitro.

Virus	Lugar	Población (n)	Seroprevalencia	Autor, año (ref)
Adana	Turquía	General de Adana y Mersina (1.000)*	0,7%	Alkan, 2015 (90)
Granada	España	General de Granada (248)	2%	Collao, 2010 (40)
	España	Síndrome febril en residentes en Granada(547)	2,8%	Navarro,2013(91)
Medjerda	Túnez	General zona Norte (1260)	1%	Bichaud, 2016 (92)
Nápoles	Chipre	General (479)	57%	Eitrem, 1991(57)
	Kosovo)	Donantes sangre (200)	0,01%	Venturi, 2011(93)
	Turquía	Donantes de Anatolia (1533)	5%	Ergünay, 2011(94)
	Irak	Voluntarios (399: 200 sanos y 199 enfermedades subyacentes) de Nasiriyah	7,8% (CI 95%: 5,5–11,0)	Barakat, 2016 (95)
Púnica	Túnez	Hospitalarios de Bizerte (1.273)	8,7%	Sakhria, 2013 (96)
Sicilia	Chipre	General (479)	32%	Eitrem, 1991(57)
	Turquía	Donantes de Anatolia(1533)	15%	Ergünay,2011(94)
	Irak	Voluntarios (399: 200 sanos y 199 enfermedades subyacentes) de Nasiriyah	18,2% (CI 95%: 14,6–22,3)	Barakat, 2016 (95)
Toscana	Túnez	Hospitalarios de Bizerte (1.273)	41%	Sakhria, 2013 (96)
	Kosovo	Donantes de sangre (200)	0,01%	Venturi, 2011(93)
	Chipre	General (479)	20%	Eitrem, 1991(57)
	Turquía	Donantes de Anatolia (1533)	14%	Ergünay, 2011(94)
Turquía	Turquía	Donantes de Anatolia(1533)	12%	Ergünay,2011(94)

**Anexo 2.** Estudios de seroprevalencia de flebovirus transmitidos por flebotomos en humanos en la cuenca mediterránea, realizados mediante técnicas diferentes a la neutralización in vitro.

Virus	Lugar	Población (n)	Seroprevalencia	Autor, año (ref)
Granada	España	General de Granada(248)	IFD;15%	Collao, 2010(40)
		Síndrome febril en residentes de Granada (547)	IFD; 15%	Navarro,2013(97)
Nápoles	España	Donantes sangre (1268)	IFD. N: 12%	Mendoza-Montero, 1998 (8)
	Israel	Soldados sanos (285)	ELISA; 17%	Cohen, 1999(98)
	Grecia	General (595) del norte de Grecia	ELISA; 0%-15% anti-TOSV IgG	Anagnostou, 2013(99)
Sicilia	España	Donantes sangre (1268)	IFD; Sic: 2%	Mendoza-Montero, 1998 (8)
	Israel	Soldados sanos (497)	ELISA; 12%	Cohen, 1999(98)
	Francia	General de Marsella (198)	IFD;1%	Bichaud, 2011(100)
	Italia	General de Sicilia (271)	IFD; 13%	Calamusa, 2012 (101)
Toscana	España	Donantes sangre (1268)	IFD; 26%	Mendoza-Montero, 1998 (8)
		General de Granada(979)	EIA; 25% Ig G	Sanbonmatsu, 2005(64)
		General de Madrid (457)	EIA: 5% IgG	Echevarría, 2003 (60)
		Mallorca (83)	EIA: 26,5% IgG	Leyes, 2011 (62)
		General de Cataluña (833)	EIA: 6% IgG	Cardeñosa,2013 (58)
	Italia	Personas expuestas arbovirus (360) y población general de Toscana(290)	ELISA; expuestos 77% y controles 22% anti-TOSV IgG (2003)	Valassina,2003(82)
		General de Sicilia (271)	IFD; 37%	Calamusa, 2012 (101)
	Francia	Donantes sangre (729)	ELISA; 3% and 12% anti-TOSV IgM and IgG, respectively	Brisbarre, 2011(102)
		Hospitalizados (500) de Marsella	IFD;21.4% <sup>e</sup> anti-TOSV IgG	Bichaud, 2011(103)
	Grecia	General (128)de las Islas Jónicas	IFD, ELISA; 39% (corfú) and 52% (cefalonia)anti-TOSV IgG (2010)	Papa, 2010(104)
		General (219) de las Islas del Egeo	ELISA; 21% ig G	Anagnostou,2013(105)
	Croacia	General (2016)	ELISA; 38%	Punda-Polic,2012(106)

ELISA: enzimoimmunoensayo; IFD: inmunofluorescencia directa

**Anexo 3.** Estudios de seroprevalencia de flebovirus transmitidos por flebotomos en animales en la cuenca mediterránea

Virus	Lugar	Animal (n)	Seroprevalencia*	Autor; año (ref)
Adana	Turquía (Adana y Mersina)	Perros (314); Cabras (51); Ovejas (48)	Perros: 12%; Cabras: 35%; Ovejas: 35%	Alkan; 2015 (90)
	Chipre	Perros (422)	16%	Alwassouf; 2016(108)
Arbia	Grecia	Perros (1250)	3%	Alwassouf; 2016 (108)
	Chipre	Perros (422)	5%	Alwassouf; 2016(108)
Púnica	Túnez (Kairouan y Bizerte)	Perros (312)	21%	Sakhria; 2014(109)
Sicilia	Túnez (Kairouan y Bizerte)	Perros (312)	23%	Sakhria; 2014(109)
	Portugal (Lisboa y Setúbal)	Perros (581)	56%	Maia; 2017 (110)
	Grecia	Perros (1250)	72%	Alwassouf; 2016 (108)
	Chipre	Perros (422)	60%	Alwassouf; 2016(108)
	Turquía (Adana y Mersina)	Perros (112); Cabras (100); Ovejas (100); Gatos (17)	Perros: 34%; Cabras: 30%; Ovejas: 30%; Gatos: 5%	Dincer; 2015(111)
Toscana	Túnez (Kairouan y Bizerte)	Perros (312)	3%	Sakhria; 2014(109)
	Portugal (Lisboa y Setúbal)	Perros (581)	6%	Maia; 2017 (110)
	España (Granada)	Gatos (213); Perros (286); Ovejas (229); Cerdos (50); Vacas	IFA; Gatos: 60%; Perros: 48%; Ovejas: 33%;	Navarro-Marí; 2011(65)

		(151)	Cerdos: 22%; Vacas: 18%	
	Chipre	Perros (422)	8%	Alwassouf; 2016(108)
	Francia (Córcega)	Perros (231)	4%	Dahmani; 2016(112)

\*Todos los estudios fueron realizados mediante técnicas de neutralización *in vitro* excepto la determinación de virus Toscana en España que se realizó mediante inmunofluorescencia (IFA).

**Anexo 4.** Casos humanos de meningitis aséptica por virus Toscana en España.

Lugar	Población (n)	Técnica	Resultado	Autor, año (ref)
<b>Casos clínicos</b>				
Málaga	1 turista	IgM e IgG en suero y LCR	Aumento títulos anticuerpos	Kuhn, 2005 (48)
Murcia	1 residente	IgM e IgG por ELISA.	Seroconversión. Resto estudios meningitis negativos.	Martínez-García, 2008 (63)
Cádiz	1 turista	IFI y PCR suero	IFI * suero (Toscana y Nápoles); PCR negativa	Tappe, 2010 (59)
Cataluña	2 residentes	Serología y RT-PCR en LCR	Seroconversión y RT-PCR + en LCR	Cardeñosa, 2013 (58)
Costa mediterránea	1 turista	EIA suero	Seroconversión	Veater, 2017 (47)
<b>Estudios en series de meningitis asépticas</b>				
Granada	Casos entre 1988-1996 (n:184)	Retrospectivo; Cultivo LCR	15 positivos (8%)	Mendoza-Montero, 1998 (8)
España	Casos entre 1993-1999 (n: 81)	Retrospectivo; EIA IgG e IgM en suero y LCR	7 positivos (8,6%)	Echevarría, 2003 (60)
España	Casos entre 1988-2002 (n:724)	Retrospectivo; cultivo LCR	17 positivos (7%)	Navarro, 2004 (53)
España	Casos entre 2000-2005 (n:382)	Retrospectivo; IFI sueros	19 positivos (5,6%)	De Ory, 2009 (61)
Mallorca	Casos entre 2007-2008 (n:22)	Retrospectivo; RT-PCR LCR	0 positivos	Leyes, 2011 (62)

**Anexo 5.** Detección de flebovirus en flebotomos en España.

<b>Virus</b>	<b>Lugar</b>	<b>Población (n)</b>	<b>Técnica</b>	<b>% flebotomos infectados</b>	<b>Autor, año (ref)</b>
Toscana	Granada	1.431 flebotomos (145 hembras, 69% <i>P. perniciosus</i> )	PCR, cultivo	0,05% (IC 95% 0,1–0,009)	Sanbonmatsu, 2005 (64)
	Madrid	963 <i>P. perniciosus</i>	cultivo	0,21% (IC 95% 0,06-0,75)	Remoli, 2016 (67)
Granada	Granada e Ibiza	108 lotes de 50-100 flebotomos (42 de hembras)	PCR, cultivo	12 lotes	Collao, 2010 (40)
Arbia	Madrid	366 <i>P. perniciosus</i>	cultivo	0,82 % (IC 95% 0,28-2,3)	Remoli, 2016 (67)
Arrabida-like	Madrid	597 <i>P. perniciosus</i>	cultivo	0,17 % (IC95% 0,03-0,94)	Remoli, 2016 (67)