



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Primer brote en humanos de Fiebre del Valle del Nilo Occidental acontecido en España.

Memoria de Trabajo Fin de Grado
Sant Joan d'Alacant
Junio 2022

Autor: Blanca del Carmen Ferrández Pedraza

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Lucrecia Acosta Soto

Fernando Jorge Bornay Llinares.

RESUMEN

Introducción: El Virus del Nilo Occidental es un arbovirus zoonótico, que se transmite al ser humano desde su reservorio animal (las aves) mediante artrópodos, principalmente mosquitos, del género *Culex sp.* La clínica en humanos varía desde asintomática (aproximadamente 80% de las infecciones) hasta meningitis, encefalitis, parálisis flácida o muerte (menos del 1% de las infecciones). En España, se habían detectado casos esporádicos de infecciones humanas desde 2007, pero en los últimos años, se ha manifestado en forma de brotes y epidemias con multitud de casos graves, siendo una amenaza para la salud pública, humana y animal.

Objetivo: Describir los últimos brotes de virus del Nilo Occidental en humanos ocurridos en España en los años 2020 y 2021.

Métodos: Se ha realizado una revisión bibliográfica sobre el tema a tratar. Para ello, se revisaron distintas fuentes de información, como artículos, páginas web oficiales y bases de datos.

Resultados y Discusión: Los últimos brotes humanos causados por el virus del Nilo Occidental en España registraron un total de 77 casos de meningoencefalitis en 2020, de los que 8 tuvieron un desenlace fatal, y 3 casos en 2021. Todos los casos humanos estudiados fueron causados por el linaje 1 del virus. Las provincias de Sevilla, Cádiz y Badajoz fueron las más afectadas. Las especies de mosquitos predominantes en las zonas afectadas durante las dos temporadas fueron *Culex perexiguus* y en menor proporción *Culex pipiens*.

Conclusiones: España hoy día presenta una situación endémica de la enfermedad del virus del Nilo Occidental debido a que reúne las condiciones idóneas para el mantenimiento y circulación del virus. En la actualidad no existen medicamentos antivirales específicos ni vacunas para humanos, aunque sí para équidos. Las medidas de control frente al virus se basan en la vigilancia epidemiológica, crear conciencia sobre los factores de riesgo y educar a los ciudadanos sobre cómo actuar frente al virus.

Palabras clave: VNO, Flavivirus, Arbovirus, Epidemiología, Fiebre del Nilo Occidental.

ABSTRACT

Introduction: West Nile Virus (WNV) is a zoonotic arbovirus that is transmitted to humans from its animal reservoir (birds) by arthropods, mainly mosquitoes, of the genus *Culex* sp. The clinic in humans varies from asymptomatic (approximately 80% of infections) to meningitis, encephalitis, flaccid paralysis, or death (less than 1% of infections). In Spain, sporadic human cases had been detected since 2007, but in recent years, it has manifested itself in the form of outbreaks and epidemics with many serious cases, posing a threat to public, human and animal health.

Objective: To describe the latest outbreaks of West Nile virus in humans that occurred in Spain in the years 2020 and 2021.

Methods: A bibliographic review on the subject to be treated has been carried out. For this, different sources of information were reviewed, such as official websites, databases, and newspapers.

Results and Discussion: The last human outbreaks caused by WNV in Spain registered a total of 77 cases of meningoencephalitis in 2020, of which 8 had a fatal outcome, and 3 cases in 2021. All the human cases studied were caused by the lineage 1 of the virus. The provinces of Seville, Cádiz and Badajoz were the most affected. The predominant mosquito species in the affected areas during the two seasons were *Culex perexiguus* and, to a lesser extent, *Culex pipiens*.

Conclusions: Spain today presents an endemic situation of WNV disease because it meets the ideal conditions for the maintenance and circulation of the virus. Currently there are no specific antiviral drugs or vaccines for humans, although there are for horses. Control measures against the virus are based on epidemiological surveillance, raising awareness about risk factors and educating citizens on how to act against the virus.

Keywords: WNV, Flavivirus, Arbovirus, Epidemiology, West Nile Fever.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	6
1. INTRODUCCIÓN	7
1.1. Etiología/Agente etiológico	7
1.1.1. Taxonomía y linajes filogenéticos	7
1.1.2. Estructura y genoma del virus del Nilo Occidental	8
1.1.3. Ciclo de vida del virus del Nilo Occidental	9
1.2. Ciclo de transmisión	10
1.2.1. Ciclo enzoótico rural	10
1.2.2. Ciclo epizoótico urbano	11
1.3. Patogenia en humanos	12
1.3.2.1. Sintomatología leve	14
1.3.2.2. Sintomatología grave	15
1.4. Diagnóstico	15
1.4.1. Técnicas indirectas	16
1.4.2. Técnicas directas	17
1.5. Tratamiento	17
1.6. Epidemiología	17
1.6.1. Virus del Nilo Occidental en Europa	18
1.7. Prevención y control	20
1.7.1. Reducción del riesgo de infección en humanos	20
2. OBJETIVOS	21
2.1. Objetivo general.	21
2.2. Objetivos específicos	21
3. MATERIAL Y MÉTODOS	22
3.1. Diseño	22
3.2. Estrategia de búsqueda	22
3.3. Consideraciones éticas	23
4. RESULTADOS	23
4.1. Brote de 2020	23
4.1.1. Humanos	23
4.1.2. Equinos	25
4.1.3. Aves	26
4.1.4. Vectores	26
4.2. Brote de 2021	27
4.2.1. Casos humanos	27

4.2.2. Casos equinos	28
4.2.3. Aves	28
4.2.4. Vectores	28
4.3. Vigilancia epidemiológica	29
5. DISCUSIÓN	32
6. CONCLUSIONES	34
7. REFERENCIAS.	35



ABREVIATURAS

- **VNO:** Virus del Nilo Occidental
- **nm:** Nanómetro
- **ARN:** Ácido ribonucleico
- **ssRNA(+):** Virus ARN monocatenario positivo
- **kb:** Kilobase
- **Proteína C:** Proteína de la cápside
- **Proteína M:** Proteína de membrana
- **Glucoproteína E:** Proteína envolvente
- **NS:** Proteínas no estructurales
- **VP:** Paquete de vesículas
- **CM:** Membranas contorneadas
- **SNC:** Sistema Nervioso Central
- **IL-2:** Interleucina-2
- **INF- γ :** Interferón gamma
- **BHE:** Barrera Hematoencefálica
- **OPN:** Osteopontina
- **PMN:** Polimorfonucleares
- **Gen OAS1 (HGNC8086):** Gen antiviral OAS1
- **LCR:** Líquido cefalorraquídeo
- **PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa
- **MAC-ELISA:** Ensayo de inmunoabsorción enzimática
- **IgG:** Inmunoglobulina G
- **IgM:** Inmunoglobulina M
- **mg/dL:** miligramos por decilitro
- **células/ μ L:** células por microlitro
- **OIE:** Organización mundial de la Sanidad Animal
- **OMS:** Organización mundial de la salud
- **EVITAR:** Red de investigación de enfermedades víricas transmitidas por artrópodos y roedores
- **CCAES:** Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias sanitarias
- **CNM:** Centro Nacional de Microbiología
- **CNE:** Centro Nacional de Epidemiología
- **RENAVE:** Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
- **MAPA:** Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación
- **MAPAMA:** Ministerio de Agricultura, Pesca, Alimentación y Medio Ambiente

1. INTRODUCCIÓN.

El Virus del Nilo Occidental (VNO) es un arbovirus zoonótico, que se transmite al ser humano desde su reservorio animal (las aves) mediante artrópodos, principalmente mosquitos, del género *Culex sp*¹.

El VNO se mantiene en la naturaleza gracias a un ciclo de transmisión mosquito-ave-mosquito. Los seres humanos y los équidos se consideran hospedadores accidentales sin capacidad de transmitir el virus, pero sí que padecen la enfermedad ocasionada por el virus²⁻⁴.

En 1937 fue aislado por primera vez el VNO, en el distrito West Nile de Uganda, por Smithburn y su equipo, al investigar el suero de una mujer que padecía un estado febril⁵. En Europa, entre los años 50 y 80 fue aislado de mosquitos, aves y mamíferos, produciendo casos sintomáticos esporádicos en humanos^{3,5}.

En España, se habían detectado casos esporádicos de infecciones humanas por VNO desde 2007, pero en los últimos años se ha manifestado en forma de brotes y epidemias con multitud de casos graves, siendo una amenaza para la salud pública, humana y animal³.

1.1. Etiología/Agente etiológico.

1.1.1. Taxonomía y linajes filogenéticos

El virus del Nilo Occidental pertenece a la familia *Flaviviridae* del género *Flavivirus* y al complejo antigénico de la Encefalitis Japonesa⁶.

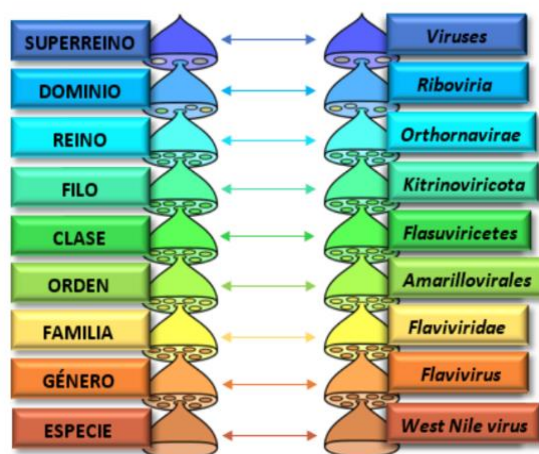


Figura 1. Clasificación taxonómica del virus del Nilo Occidental⁷.

Según distribución geográfica, biología, evolución, y patogenicidad el VNO se puede agrupar en 9 linajes. Los linajes 1 y 2, junto con el virus Koutango (linaje 7), son los responsables de varios brotes y los más virulentos, provocando enfermedades neurológicas graves en todo el mundo^{8,9}.

Tabla 1. Linajes filogenéticos virus del Nilo Occidental (Fuente: elaboración propia^{2,8-13}).

LINAJE 1	Este linaje se asocia a los brotes significativos más recientes en humanos. Está distribuido a nivel mundial.	la	Puede causar enfermedad neurológica humana grave. Está distribuido por América, Oriente Medio, Europa y África.
		lb	Suele causar enfermedad leve y autolimitada. Comprende las cepas Kujin de Australia.
		lc	También conocido como linaje 5, comprende virus aislados de la India.
LINAJE 2	Este linaje, al igual que el anterior, se ha asociado a brotes significativos en humanos. Pueden causar enfermedad leve y autolimitada. Está compuesto por el VNO originario de África, Madagascar y Europa. Los virus de este linaje han causado varios brotes en humanos, caballos y aves.		
LINAJE 3	Virus Rabensburg, tiene solo una cepa de la República Checa. Fue aislado en 1997, a partir de los mosquitos <i>Culex pipiens</i> y <i>Aedes rossicus</i> .		
LINAJE 4	Virus Krasnodar, detectado por primera vez en una garrapata <i>Dermacentor sp.</i> Después se ha aislado de mosquitos y ranas del sur de Rusia.		
LINAJE 5	Se sabe relativamente poco		
LINAJE 6	Se ha sugerido un supuesto linaje 6 basado en la secuencia del gen NS5 en VNO aislado de España.		
LINAJE 7	El virus Koutango, contiene una cepa virulenta responsable de brotes con enfermedades neurológicas graves. Fue aislado por primera vez en 1968 en Koutango, Senegal, y por último en Somalia.		
LINAJE 8	Se aisló un virus del linaje 8 putativo de <i>Culex perfuscus</i> en Kedougou, Senegal.		
LINAJE 9	Se propuso que la cepa WNV-Uu-LN-AT-2013, aislada en Austria, formará el linaje 9 o formará parte del linaje 4 como sublinaje 4c.		

1.1.2. Estructura y genoma del virus del Nilo Occidental

El VNO, es esférico, con un diámetro aproximado de 50nm, formado por una cápside icosaédrica que envuelve un genoma ARN monocatenario [ssRNA(+)] de sentido positivo de aproximadamente 11kb. La nucleocápside (cápside icosaédrica + genoma) está formada por una proteína denominada proteína C “del core o cápside”. Que a su vez está rodeada por una envoltura

lipídica con glucoproteínas transmembranales (Proteína M o “de membrana”) y periféricas adheridas fuertemente a ella (Glucoproteína E o “de la envoltura”)⁹.

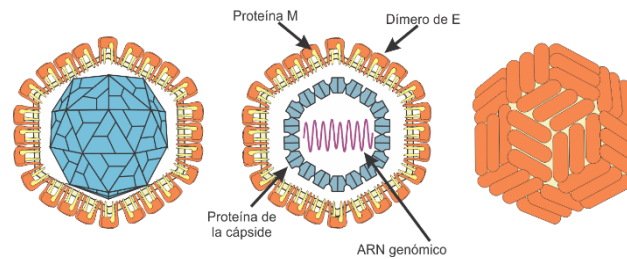


Figura 2. Morfología del virión de un Flavivirus¹⁴.

Hay siete proteínas no estructurales (NS), que abarcan NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5, todas están implicadas en la replicación del genoma. Cada una de las proteínas virales, estructurales o no estructurales, desempeña un papel diferente y específico en la biología y/o la patogenia de las infecciones por el VNO⁹.



Figura 3. Genoma del virus del Nilo Occidental¹⁵.

1.1.3. Ciclo de vida del virus del Nilo Occidental

El ciclo de vida de los flavivirus consta de 4 etapas principales²:

- **Unión/Entrada:** El virus ingresa a las células a través de endocitosis mediada por receptores y es transportado a los endosomas.
- **Traducción:** El ARN viral se traduce y la poliproteína se procesa.
- **Replicación:** La replicación del genoma se lleva a cabo en dominios específicos establecidos por las proteínas virales. Dos dominios son importantes para la replicación y el procesamiento de proteínas virales: paquetes de vesículas (VP) y membranas contorneadas (CM), respectivamente.
- **Ensamblaje/salida:** Después de la replicación y la traducción, los genomas se empaquetan en viriones, que maduran a través de la vía de secreción ER-Golgi. Los virus de la progenie se liberan por exocitosis.

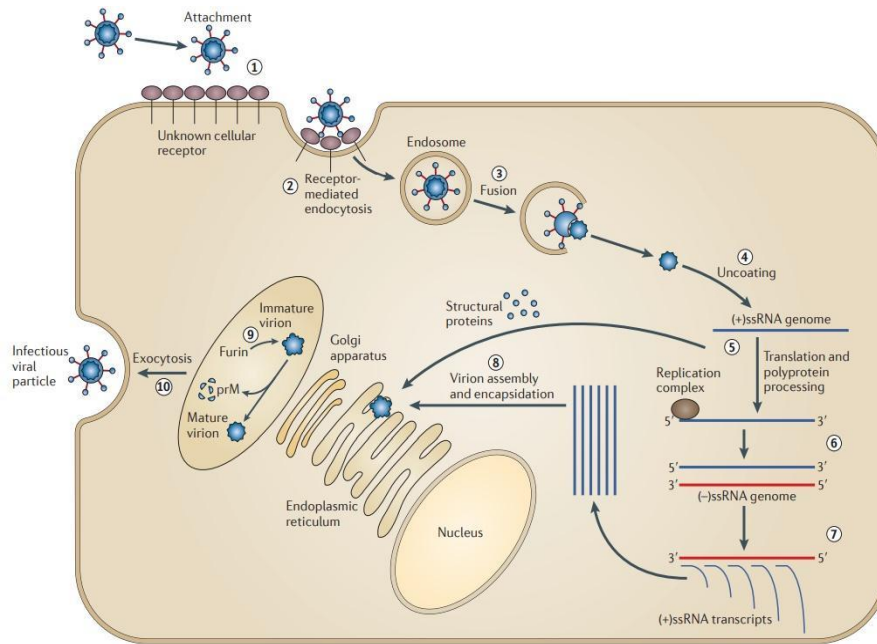


Figura 4. Ciclo de vida del virus del Nilo Occidental¹⁶.

1.2. Ciclo de transmisión

El VNO es capaz de infectar a un amplio rango de especies de hospedadores vertebrados^{12,17}. El ciclo de transmisión del VNO, puede escindirse a su vez en dos ciclos: El ciclo enzoótico o rural y el ciclo epizoótico o urbano.

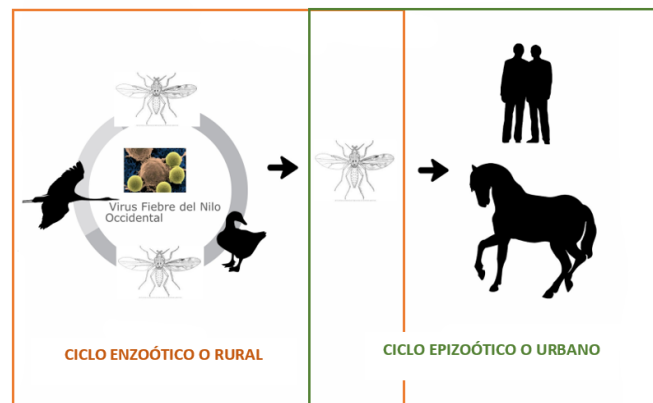


Figura 5. Ciclo de transmisión del virus del Nilo Occidental¹⁸.

1.2.1. Ciclo enzoótico rural

Las aves silvestres son los hospedadores principales del virus y además, tienen un papel importante como reservorios⁹. El ciclo enzoótico (o rural) tiene

lugar cuando virus circula entre aves silvestres y mosquitos^{12,17}. Además, las aves pueden contribuir a la diseminación del VNO a corta y larga distancia¹².

Cuando un mosquito pica a un ave infectada, el virus ingresa al torrente sanguíneo del mosquito, pasando al intestino para finalmente trasladarse, a través de la hemolinfa, a sus glándulas salivales donde tiene lugar su multiplicación. Cuando un mosquito infectado pica al ave, el virus se transmite al torrente sanguíneo del hospedador principal^{9,19-21}.

Además, el contagio en las aves también se puede producir por vía oral o a través del consumo de carroña o de presas infectadas^{12,22}.

Estos vertebrados suelen mostrar una viremia de aproximadamente 7 días tras la picadura de un mosquito infectado, estas desarrollan la inmunidad de por vida y la infección suele ser asintomática, aunque suelen presentar altas viremias^{6,23,24}. La muerte de las aves por este agente es rara⁴. Son especialmente susceptibles los miembros de la familia de los cuervos (*Corvidae*), pero el virus se ha detectado en más de 250 especies, especialmente en aves paseriformes, aunque no todas ellas son buenos reservorios ya que en algunas especies el virus no se replica lo suficiente^{4,6,12}.

Durante el verano, se completan multitud de ciclos enzoóticos entre aves migratorias infectadas, procedentes de lugares endémicos como África, y mosquitos, provocando la infección de estos últimos. Los humedales con variedad de aves y mosquitos constituyen el ambiente ideal para que se dé la transmisión^{12,25}.

1.2.2. Ciclo epizoótico urbano

El ciclo epizoótico (o urbano) se da cuando mosquitos portadores lo inoculan en sus picaduras, a équidos y humanos. Estos vertebrados son susceptibles a la infección, pero constituyen una vía “muerta” para la transmisión, debido a que la viremia que se alcanza en ellos no es suficiente para infectar de nuevo a otro mosquito, por ello se consideran hospedadores accidentales^{6,12,17}.

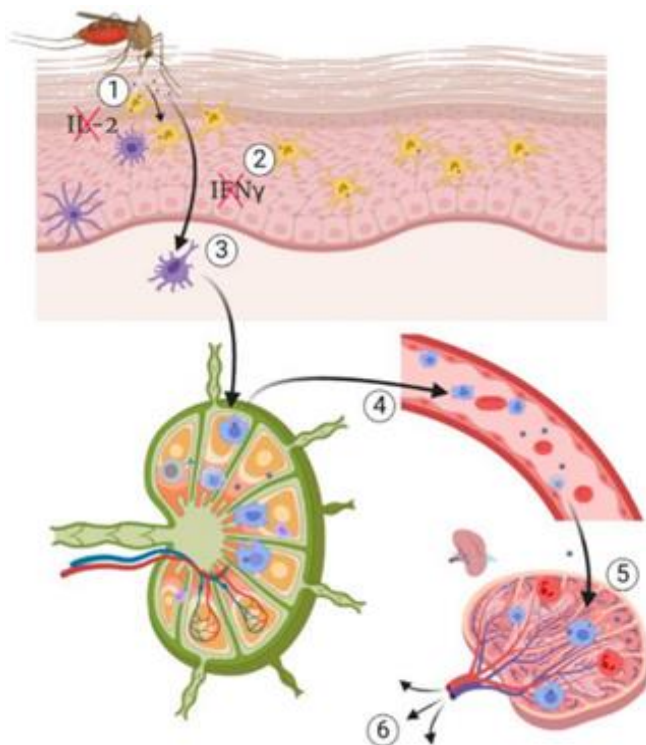
Esporádicamente, en humanos se ha dado transmisión vertical intrauterina o durante la lactancia, a través de transfusiones sanguíneas y trasplante de órganos^{12,26-28}.

La relación entre los dos ciclos se observa tras la ida de aves migratorias al final del verano cuando mosquitos infectados se alimentan de otros mamíferos en ausencia de aves, dando lugar a la amplificación de la transmisión del virus (ciclo epizoótico)^{9,12}.

1.3. Patogenia en humanos

El virus se replica en el sitio de la picadura en las células dendríticas, concretamente en los queratinocitos y células de Langerhans (ver figura 6)^{9,10,29}. La saliva del vector inyectada durante la picadura contiene proteínas con capacidad de neutralizar respuestas hemostáticas de su hospedador, como la supresión local de la respuesta inmunitaria en el sitio de la inoculación (suprime la producción de IL-2 e/o INF- γ), lo que provoca un aumento de la replicación local del virus^{9,30,31}. Mientras que las células dendríticas infectadas y las partículas virales libres son eliminadas por macrófagos, la replicación del virus en las células de Langerhans de los ganglios linfáticos continúa^{9,32}. Desde los ganglios linfáticos, el virus se propaga por vía hematogena a diferentes órganos periféricos como el bazo, riñones, estómago, intestino o la piel y en ocasiones llega a alcanzar el SNC por mecanismos diferentes, que se explicarán a continuación^{9,10}.

Figura 6. Patogenia en humanos. (1) Mosquito transmitiendo virus del Nilo Occidental durante una comida de sangre en el hospedador susceptible y liberando su saliva infecciosa, (2) inmunomodulación por la saliva del mosquito seguida de infección de queratinocitos y células de Langerhans, (3) migración de células infectadas a ganglios linfáticos drenantes cercanos, (4) viremia seguida de migración de macrófagos infectados desde los ganglios linfáticos, y (5) bazo desde el cual el virus se propagó a otros órganos de tropismo⁹.



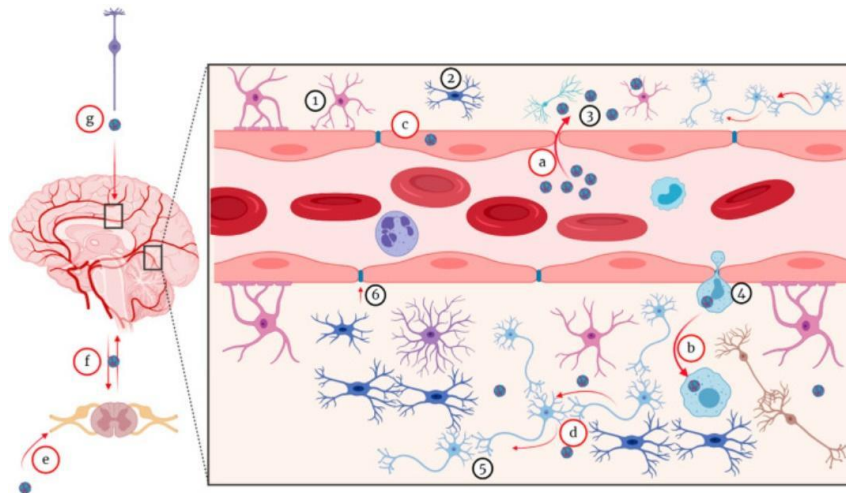


Figura 7. Mecanismos neuroinvasores del virus Nilo Occidental. (1) Astrocito, (2) microglía, (3) partículas de VNO, (4) macrófagos transmigrantes, (5) neurona motora, (6) unión estrecha de la barrera hematoencefálica (BHE)⁹.

Difusión pasiva del VNO (a): el virus atraviesa de forma pasiva la BHE debido al aumento de la permeabilidad vascular causado por un mecanismo trasudativo mediado por citoquinas^{7,9,33}.

Mecanismo "caballo de Troya" (b): los monocitos circulantes y los macrófagos tisulares infectados actúan como medio de transporte para el virus, consiguiendo atravesar la BHE y acceder al SNC. Principalmente es debido a la osteopontina (OPN), citoquina proinflamatoria, al reclutar la infiltración de neutrófilos polimorfonucleares (PMN) infectados y facilitar la entrada del VNO^{7,9,33}.

Vía hematológica (c): el VNO presente en la sangre produce una infección directa del endotelio vascular y posterior invasión del SNC^{7,9,33}.

Mecanismo transneuronal (d): sugiere el transporte axonal retrógrado del virus a través de, o bien los nervios somáticos periféricos, o bien el nervio olfatorio, al SNC^{7,9,34}.

En la figura 7 se puede visualizar el paso del VNO a la médula espinal (e), el transporte del mismo de la médula espinal al cerebro y viceversa (f) y la neuroinvasión por mecanismo transneuronal a través del nervio olfatorio (par craneal I) (g)^{7,9,10}.

1.3.1. Virulencia

La infección por el virus del Nilo Occidental es asintomática en aproximadamente un 80% de las personas infectadas, tan solo el 20% de las infecciones presentan sintomatología^{2,4}.

Como se ha comentado anteriormente, existen nueve linajes del VNO, de los cuales sólo dos afectan al ser humano, el linaje 1 y 2. El linaje 1 se encuentra distribuido a nivel mundial, puede llegar a ser más virulento pudiendo ocasionar enfermedad neurológica humana grave e incluso la muerte. El linaje 2 se encuentra distribuido por Europa y África. Pueden causar enfermedad leve y autolimitada. En la actualidad, el linaje 2 es el responsable de la mayoría de los casos en humanos en Europa^{2,9,10}.

1.3.2. Manifestaciones clínicas

Las infecciones sintomáticas pueden variar desde una enfermedad leve y autolimitada, como la fiebre del Nilo Occidental hasta una enfermedad neuroinvasiva (menos del 1% de las infecciones) con una duración de semanas a meses^{2,4,35}. La sintomatología suele presentarse de forma repentina en la mayoría de los casos¹⁰.

La proporción de personas que desarrollan infección por el VNO después de la picadura del mosquito es desconocida. Varios estudios han demostrado que personas con un defecto genético en el gen *OAS1* (HGNC 8086), que modula la respuesta del hospedador al ARN viral exógeno, tienen más probabilidades de tener anticuerpos contra el VNO que las personas sin este defecto, lo que sugiere que la función de la respuesta inmunitaria determina quién se infecta después de la exposición^{10,36}.

El periodo de incubación del VNO es de aproximadamente de 2 a 15 días, aunque se han observado periodos de incubación prolongados de hasta 21 días en personas inmunocomprometidas^{2,37}.

1.3.2.1. Sintomatología leve

Los síntomas más comunes se presentan en al menos el 50% de las personas que presentan sintomatología y se caracterizan por dolor de cabeza, malestar general, fiebre y mialgia. Los síntomas menos frecuentes se caracterizan por dolor en las articulaciones, escalofríos, dolor en los ojos,

vómitos o diarrea y linfadenopatía. La recuperación suele ser completa y la infección confiere inmunidad duradera¹⁰.

1.3.2.2. Sintomatología grave

Menos del 1% de los pacientes que presentan infección por el VNO desarrollan enfermedades neurológicas como meningitis, encefalitis y enfermedad similar a la poliomielitis, que se presenta como parálisis flácida aguda¹⁰.

La meningitis por el virus del Nilo Occidental se caracteriza por la aparición abrupta de los síntomas como rigidez de la nuca, signos de Kernig y/o Brudzinski, dolor de cabeza, fotofobia o fonofobia, fiebre continua y trastornos gastrointestinales que pueden desencadenar deshidratación. Se asocia con un desenlace desfavorable^{10,38}.

La encefalitis del Nilo Occidental se presenta con depresión o alteración de la conciencia, letargo y cambio de personalidad por más de 24 horas y en casos más graves puede ocasionar la muerte. Puede combinarse con meningitis y presentarse como casos de meningoencefalitis. Es más común en personas mayores de 55 años e inmunodeprimidos³⁹.

El síndrome similar a la poliomielitis se caracteriza por un inicio agudo de debilidad asimétrica y ausencia de reflejos sin dolor¹⁰.

El desarrollo de la enfermedad neuroinvasiva presenta como factores de riesgo edad avanzada, trasplante de órgano sólido, diabetes e hipertensión. También se han descrito, aunque con menos frecuencia, cuadros fulminantes de miocarditis, pancreatitis y hepatitis^{10,40}.

1.4. Diagnóstico

Para el diagnóstico del VNO hay que considerar diferentes factores como las condiciones ambientales, los comportamientos y los síntomas clínicos. La historia clínica del paciente es muy importante para su diagnóstico, ya que según los signos/síntomas que presente se considerará infección por VNO o no, por ejemplo, la presencia de picaduras en la piel o fiebre ayudará al diagnóstico. Los lugares donde este virus es endémico deberán tener presente la infección, sobre todo los meses de verano y realizar las pruebas pertinentes cuando se presenten síntomas².

El diagnóstico de laboratorio se puede realizar por métodos directos o indirectos ya que el virus se puede hallar en sangre, suero, tejidos y en el LCR de personas infectadas¹².

1.4.1. Técnicas indirectas

El método actual para verificar infección por VNO es a través de la serología^{2,41}. Esta prueba consiste en comprobar la presencia o el nivel de anticuerpos específicos en sangre^{2,12}. Aunque se pueden observar reacciones cruzadas con otros flavivirus¹².

La presencia de anticuerpos IgM en suero o líquido cefalorraquídeo (LCR) detectados mediante ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas de captura de anticuerpos IgM (MAC-ELISA) constituye un elemento clave para el diagnóstico del VNO. El anticuerpo IgM no atraviesa la barrera hematoencefálica de forma natural, por lo que su presencia en el LCR revela infección del SNC. El anticuerpo IgM específico del virus del Nilo Occidental puede no detectarse inicialmente en suero o plasma, pero aproximadamente el 90% de los pacientes con encefalitis o meningitis tienen anticuerpos IgM demostrables en el LCR dentro de los 8 días posteriores al inicio de los síntomas¹⁰.

Las pruebas MAC-ELISA de sueros en fase aguda y convaleciente proporcionarán un diagnóstico definitivo. En cambio, la prueba de anticuerpos IgG no tiene utilidad en el entorno de diagnóstico clínico agudo¹⁰.

La detección de VNO también puede realizarse mediante la presencia de linfocitos o monocitos reactivos en las muestras de LCR, lo que es indicativo de enfermedad neurológica². Los pacientes con enfermedad neuroinvasiva presentan en su estudio de LCR glucosa normal, proteínas elevadas (>150mg/dL) y pleocitosis moderada (<500 células/ μ L) con predominio de linfocitos, en cambio, los neutrófilos predominan en la infección temprana^{10,42}.

Los estudios de imagen suelen ser normales, pero en ocasiones pueden observarse lesiones focales en la pro-tuberancia, los ganglios de la albahaca, el tálamo y las astas anteriores y realce de las leptomeninges, las áreas periventriculares o ambas^{10,43}.

1.4.2. Técnicas directas

Las pruebas de virología confirman la presencia del virus. Las más utilizadas consisten en amplificar directamente el ARN viral detectado en el suero o LCR recolectado durante las fases iniciales de la infección y posteriormente secuenciar. Esta prueba puede usarse como complemento de MAC-ELISA o también pueden resultar útiles en personas inmunocomprometidas cuando el desarrollo de anticuerpos está retrasado o ausente².

1.5. Tratamiento

La mayoría de las personas se recuperan del virus del Nilo Occidental sin tratamiento⁴⁴. En la actualidad, las personas infectadas disponen de muy pocas opciones de tratamiento². En los casos más leves, los dolores de cabeza y musculares se pueden aliviar con analgésicos⁴⁴.

La principal opción de tratamiento para personas que están gravemente enfermas es la atención de apoyo. Hoy por hoy, no hay vacunas autorizadas por la FDA para combatir la infección en humanos².

No hay antivirales efectivos para combatir la infección por el VNO. Se han realizado varios estudios con antivirales como interferón y ribavirina, pero no está clara su efectividad en pacientes^{2,45,46}.

Se ha demostrado que los pacientes infectados presentan complicaciones a largo plazo, tras su recuperación debido a que tienen títulos de IgM específicos de VNO de larga duración en suero y el SNC. Las complicaciones más comunes son fatiga, debilidad, mialgia, artralgia, dolores de cabeza y complicaciones neurológicas^{2,47}.

1.6. Epidemiología

En la actualidad el VNO es una enfermedad de declaración obligatoria a la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) y la Unión Europea⁴⁸. La OMS considera su notificación como “evento que puede tener repercusiones de salud pública graves, es inusual o inesperado y se puede propagar internacionalmente con rapidez”³.

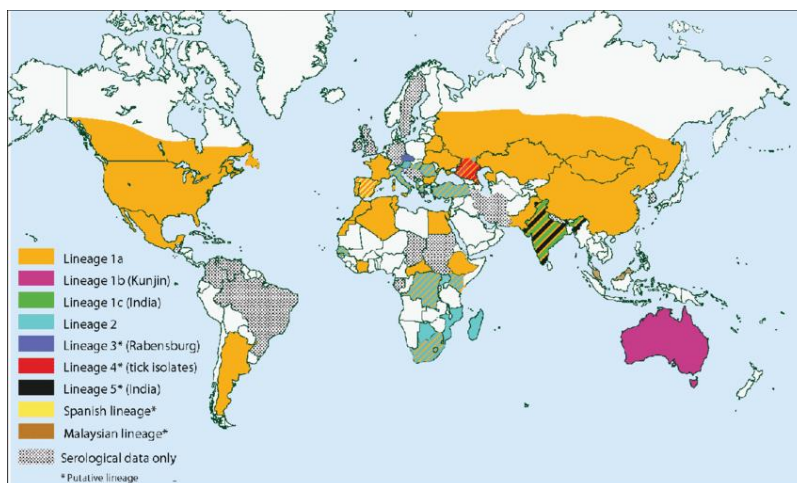


Figura 8. Distribución mundial del Virus del Nilo Occidental⁴⁹.

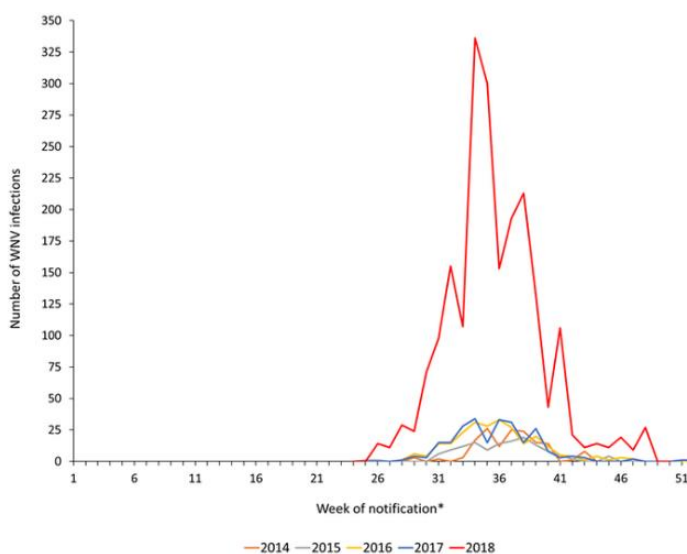
Según el Ministerio de Agricultura se trata del arbovirus más extendido en el mundo, encontrándose presente en todos los continentes excepto en la Antártida. Su distribución geográfica está ligada a las principales rutas de las aves migratorias, y las epidemias de mayor magnitud se han producido en los Estados Unidos, Israel, Grecia, Rumania y Rusia⁵⁰.

En España, se conoce la presencia del VNO desde hace 20 años. Desde 2007 se habían detectado casos esporádicos de infecciones humanas, pero en los últimos años se ha disparado la incidencia³.

1.6.1. Virus del Nilo Occidental en Europa

El número total de casos notificados en Europa durante el 2018, fue el mayor registrado de los siete años anteriores. En comparación con la temporada anterior (2017), el aumento más alto se observó en Bulgaria, seguido de Francia e Italia⁵¹.

Figura 9. Número de casos por Virus del Nilo Occidental en Europa por semana de 2014 a 2018⁵¹.



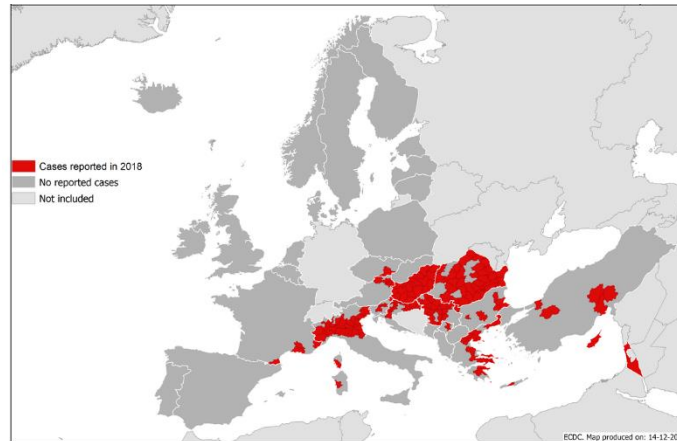


Figura 10. Distribución de casos humanos por virus del Nilo Occidental en Europa durante 2018⁵².

Durante la temporada de transmisión de 2020 se notificaron alrededor de 315 casos humanos de infección por el VNO y 36 muertes en Grecia, España, Italia, Alemania, Rumanía, los Países Bajos, Hungría y Bulgaria. También se notificaron 181 brotes équidos en España, Alemania, Italia, Francia, Portugal, Austria y Hungría, además de dos brotes entre aves, en Bulgaria⁵³.

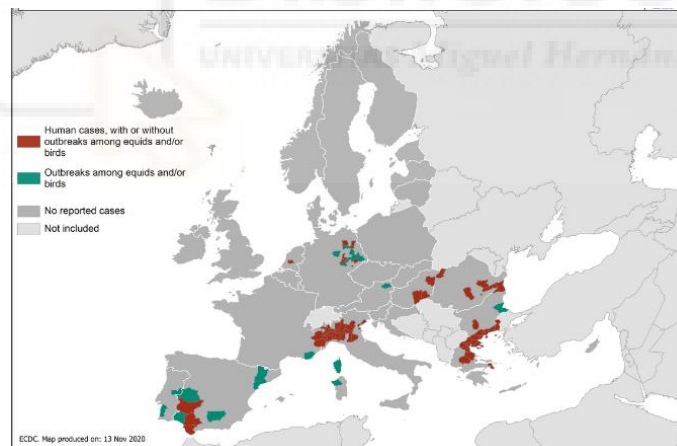


Figura 11. Distribución de casos en humanos, équidos y aves por virus del Nilo Occidental en Europa durante 2020⁵³.

En la temporada 2021 en Europa se notificaron 139 casos humanos de infección por el VNO, incluidas 10 muertes. Los casos fueron notificados por Grecia, Italia, Hungría, Rumanía, España, Alemania y Austria⁵⁴.



Figura 12. Distribución de casos en humanos por virus del Nilo Occidental en Europa durante 2021⁵⁵.

1.7. Prevención y control

La prevención y control del VNO, en España, se lleva a cabo mediante el programa nacional de vigilancia, control y erradicación desde el año 2007, y se actualiza de forma anual. Este programa contempla la vigilancia tanto de casos humanos como de mosquitos, aves y équidos. Se activa desde finales de la primavera hasta finales del otoño, ya que la enfermedad tiene un marcado carácter estacional, coincidente con la época de actividad del vector^{1,56,57}.

1.7.1. Reducción del riesgo de infección en humanos

Dado que no existe vacuna, la única forma de reducir la frecuencia de infección humana es crear conciencia sobre los factores de riesgo y educar a la población sobre las medidas que pueden tomar para reducir la exposición al virus⁴. Las recomendaciones educativas de salud pública deben centrarse en lo siguiente:

1.7.1.1. Reducir el riesgo de transmisión por los mosquitos. Las medidas iniciales de prevención y control deben centrarse a nivel vectorial con la implantación de programas completos e integrados de control y vigilancia de mosquitos en áreas donde el virus está presente^{4,8}.

Se deben realizar estudios para identificar las especies locales de mosquitos involucradas en la transmisión del virus, especialmente aquellas que

pueden actuar como un «puente» entre las aves y los humanos. Debe prestarse especial atención a las medidas de control integrado, como la reducción de fuentes, la gestión de recursos hídricos y el uso de productos químicos o el uso de métodos biológicos^{3,4}.

Además, se puede aplicar medidas de protección personales frente a las picaduras de mosquitos a través del uso de mosquiteras, el uso de ropas de color claro y manga larga, evitar actividades al aire libre en horas de máxima actividad del vector y el uso de repelentes de insectos⁴.

1.7.1.2. Reducir el riesgo de transmisión de los animales a los seres humanos. Se deben usar guantes y otra ropa de protección al manipular animales enfermos o sus tejidos⁴.

1.7.1.3. Reducir el riesgo de transmisión por transfusión sanguínea o trasplante de órganos. Las restricciones a la donación de sangre y órganos y las pruebas de detección de laboratorio deben considerarse en caso de un brote en las áreas afectadas después de evaluar la situación epidemiológica local o regional⁴.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general.

El objetivo principal de este trabajo fin de grado es realizar una revisión bibliográfica acerca de la información científica existente en España sobre el último -brote de fiebre del Valle del Nilo Occidental humana- en España.

2.2. Objetivos específicos.

- 2.2.1. Identificar el número de casos humanos implicados en los brotes de 2020 y 2021 en España.
- 2.2.2. Determinar qué poblaciones españolas se vieron afectadas.
- 2.2.3. Describir cuál fue la sintomatología en humanos.
- 2.3.5. Identificar los reservorios animales y vectores implicados.
- 2.3.6. Describir cuales fueron las medidas de control llevadas a cabo.

3. MATERIAL Y MÉTODOS.

3.1. Diseño

Se ha realizado una revisión bibliográfica de la literatura científica existente acerca del brote de Fiebre del Valle del Nilo Occidental en España entre 2020 y 2021.

3.2. Estrategia de búsqueda

Una vez establecido el tema del trabajo, se comenzó a planificar la estrategia de búsqueda. Para la revisión bibliográfica se revisaron distintas fuentes de información:

- Libros:
 - Arber W. Japanese Encephalitis and West Nile Viruses. Vol. 6, Immunological Communications. 1977.
 - Pérez Ruiz M, Sanbonmatsu Gámez S, Jiménez Clavero MÁ. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Vol. 29, Elsevier. Spain; 2011.
 - Briant L, Desprès P, Choumet V, Missé D. Role of skin immune cells on the host susceptibility to mosquito-borne viruses. Vols. 464–465, Virology. Elsevier; 2014.
- Páginas web de instituciones y organizaciones:
 - Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES)
 - Organización Mundial de la Salud (OMS)
 - Ministerio de Medio Ambiente, Medio Rural y Marino
 - Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación (MAPA)
 - The Center for Food Security and Public Health (CFSPH)
 - Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
 - Departamento de Seguridad Nacional (DSN)
 - Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE)
- Bases de datos:
 - Pubmed
 - Scientific Electronic Library Online (Scielo)

3.3. Consideraciones éticas

Este TFG ha sido aprobado por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández de Elche con el código: TFG.GFA.LAS/FJBL.BDCFP.220515.

4. RESULTADOS

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera la Fiebre por virus del Nilo Occidental (VNO) como una enfermedad emergente en nuestro país⁶.

La presencia de VNO, en España, se conoce de forma retrospectiva desde finales de los años 90 por estudios realizados en sueros humanos de los años 80 en los que se demuestra la presencia de anticuerpos frente a VNO y/u otros flavivirus^{1,6,50}.

El VNO llegó a España hace 20 años, desde 2001 se realiza vigilancia en animales y desde 2007 en humanos. Hasta 2019 únicamente se habían hallado casos esporádicos en humanos, pero a partir de entonces se produjo un aumento de la incidencia de los casos siendo una amenaza para la salud pública, humana y animal^{3,50}.

4.1. Brote de 2020

4.1.1. Humanos

Durante la temporada 2020 al Centro Nacional de Epidemiología se notificaron 77 casos de enfermedad por VNO (40 confirmados y 37 probables). Andalucía contaba con 71 casos (57 correspondientes a la provincia de Sevilla y 14 a la de Cádiz) y Extremadura con 6 casos (Badajoz). De los 57 casos en la provincia de Sevilla, 38 correspondían a los municipios de Coria del Río (24) o La Puebla del Río (14)¹.

El 6 de agosto de 2020 se registraron 5 casos de meningoencefalitis linfocitaria sin etiología conocida en dos municipios de Sevilla: La Puebla del Río y Coria del Río. Tras este acontecimiento, el 11 de agosto de 2020 se informó del suceso al Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES), con un incremento de casos de hasta 17, de los cuales 13 se encontraban hospitalizados y 4 en la Unidad de Cuidados Intensivos. Las

profesiones eran muy dispares entre ellas por lo que se descartó que los casos estuvieran relacionados entre sí¹.



Figura 13. Número de casos humanos por provincia según la fecha de inicio de los síntomas (Fuente: elaboración propia^{1,50}).

El 11 de septiembre de 2020 se confirmó otra lista de casos humanos en la comarca de la Janda (Cádiz), y el 22 de septiembre de 2020 se notificó un caso en Badajoz¹.

Del total de los 77 casos, 46 fueron hombres (60%) y 31 mujeres (40%). La mediana de edad fue de 65 años. El grupo más numeroso fue el de los hombres de 75 y más años (13 casos). Hubo 6 casos en niños/as de hasta 14 años, mientras que 39 casos corresponden al grupo de 65 y más años¹.



Figura 14. Distribución de casos por grupo de edad y sexo¹.

Con respecto a la clínica, 72 casos (93,5%) tuvieron clínica neurológica y 73 (94,8%) necesitaron ser hospitalizados. Hubo 8 fallecidos (10,4%): 6 hombres y 2 mujeres entre 59 y 87 años¹.

Características epidemiológicas y clínicas	Confirmado	Probable	Total
Provincia			
Sevilla	26	31	57
Cádiz	10	4	14
Badajoz	4	2	6
Mes de inicio de los síntomas			
Junio	0	1	1
Julio	1	7	8
Agosto	25	24	49
Septiembre	14	5	19
Presentación clínica			
Síntomas neurológicos	40	32	72
Fiebre	0	5	5
Admisión hospitalaria			
Sí	39	34	73
No	1	3	4
Salir			
Dado de alta o no admitido	32	35	67
Todavía hospitalizado ^{un}	2	1	3
Muerte	6	2	8
Total	40	37	77

Figura 15. Distribución de casos de infección humana por el virus del Nilo Occidental por características epidemiológicas y clínicas^{1,57}.

Para el diagnóstico de las meningitis se enviaron muestras de líquido cefalorraquídeo, suero y orina al centro de referencia virológico de Andalucía. Previamente se había realizado cultivo y PCR multiplex, obteniendo resultados positivos¹.

El diagnóstico microbiológico se determinó por detección de ácido nucleico del virus (PCR) en orina o en líquido cefalorraquídeo en 5 casos, y por detección de IgM en líquido cefalorraquídeo en los 35 restantes. El resto (37) fueron diagnosticados por serología positiva (IgM) en sangre o suero. En los 5 casos confirmados por PCR (4 de Sevilla y 1 de Cádiz), se estableció que el virus correspondía al linaje 1¹.

4.1.2. Equinos

Durante la temporada 2020, fueron detectados mediante vigilancia pasiva y activa 139 focos equinos^{1,48}. En Tarragona, Jaén y Castellón se detectaron focos por primera vez durante esta temporada¹.

El Laboratorio Central de Veterinaria de Algete realizó un estudio donde se formalizó que el VNO hallado en muestras de encéfalo y líquido cefalorraquídeo procedentes de 9 de los caballos donde se observó

sintomatología clínica en las provincias de Sevilla y Cádiz pertenecían al linaje 1, coincidiendo con el mismo linaje que se detectó en años anteriores en la misma franja¹.

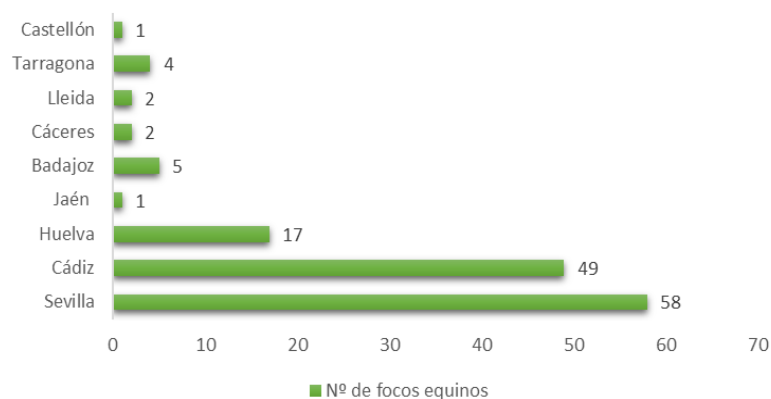


Figura 16. Distribución de focos equinos por provincia¹.

4.1.3. Aves

Mediante vigilancia pasiva en aves silvestres se detectaron 12 aves con resultados positivos a VNO por PCR. De éstas, 9 fueron positivas al linaje 1 del VNO en Cádiz, Sevilla, Jaén y Ciudad Real. Además, se pudo detectar VNO linaje 2 en azores comunes muertos en las provincias de Lleida y Tarragona^{1,48}.

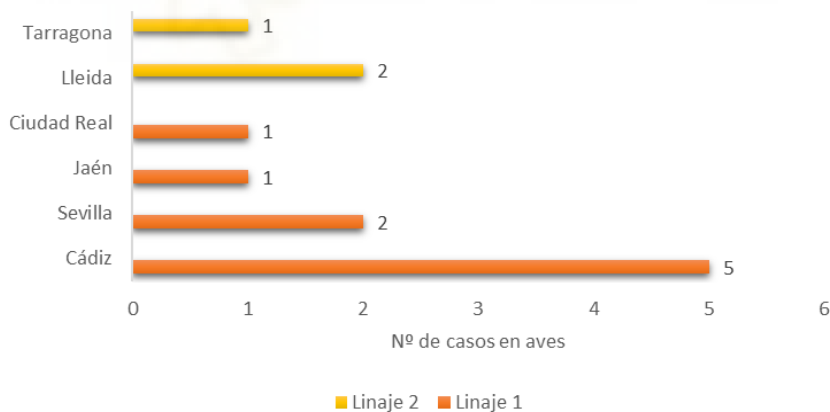


Figura 17. Distribución de casos en aves por provincia^{1,48}.

4.1.4. Vectores

En el 2020, la Estación Biológica de Doñana dirigió un estudio de investigación, previo al rastreo de casos humanos, donde se capturaron 173 lotes de mosquitos para su investigación en 15 territorios de las localidades de Sevilla y Huelva, observándose un enorme aumento de mosquitos de la especie

Culex perexiguus alrededor de dos localidades de Sevilla: La Puebla del Río Y Coria del Río, con respecto a años anteriores. En el momento que se detectó un incremento de incidencia en humanos se estudiaron retrospectivamente los lotes de mosquitos congelados, y se averiguó una elevada presencia del VNO en 16 lotes de *Culex perexiguus* y en 1 lote de *Culex pipiens* recogidos en tres localidades de Sevilla (La Puebla del Río, Coria del Río y Palomares del Río) una de Huelva (Gibraleón)¹.

4.2. Brote de 2021

4.2.1. Casos humanos

El 11 de agosto de 2021 se identificó un posible caso de VNO en una persona de 69 años, residente en Coria del Río (Sevilla). El inicio de los síntomas comenzó el 1 de agosto, pero no se vieron incrementados hasta una semana después, cuando acudió a urgencias. El 17 de agosto el laboratorio de referencia de Granada confirmó el primer caso de VNO de la temporada y el 18 de agosto el Centro Nacional de Microbiología (CNM) lo ratificó. Unas semanas después, los laboratorios de referencia confirmaron dos casos más en dos municipios de Sevilla: Villamanrique de la Condesa y Coria del Río. Los síntomas de dichos casos se iniciaron el 12 y el 14 de agosto, respectivamente. Los dos casos, de 63 y 73 años, presentaban comorbilidades y síntomas neurológicos. De los 3 casos todos fueron hospitalizados; uno de ellos falleció y los otros dos fueron dados de alta⁵⁰.

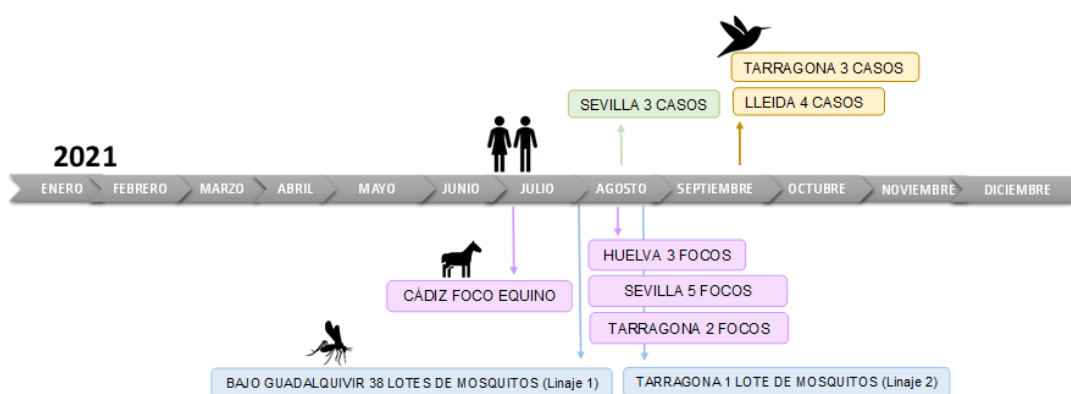


Figura 18. Brote 2021 (Fuente: elaboración propia^{48,50}).

Los tres casos humanos fueron confirmados mediante IgM positiva en líquido cefalorraquídeo (LCR), según los criterios establecidos en el protocolo de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, en uno de los casos también se consiguió un resultado de PCR positivo en muestra de orina en el laboratorio de referencia de Andalucía. El laboratorio de referencia del Centro Nacional de Microbiología (CNM) pudo confirmar los resultados positivos de PCR en orina y la IgM en LCR en dos de los casos, aunque el tercero no pudo ser confirmado por no disponer de muestra suficiente. El caso confirmado mediante PCR en orina se determinó que el virus pertenecía al linaje 1⁵⁰.

4.2.2. Casos equinos

En el año 2021, se confirmaron 11 focos equinos. El primer foco se notificó el 1 de julio en Tarifa (Cádiz) por la detección de seroconversión en muestreo de junio en un équido centinela incluido en el programa nacional de vigilancia. En agosto se detectaron 6 focos más, 3 focos en Gibraleón (Huelva) y 3 focos en Aznalcázar (Sevilla), por vigilancia pasiva ante la aparición y comunicación de signos clínicos compatibles con la enfermedad seguido de la confirmación en el Laboratorio Nacional de Referencia de Algete. A partir de entonces, se detectaron otros 4 focos en équidos centinela (2 en Sevilla y 2 en Tarragona (figura 18)^{48,50}.

4.2.3. Aves

En septiembre de 2021 fueron confirmados casos de aves positivas, mediante vigilancia pasiva en tres azores (*Accipiter gentilis*) en Tarragona y 4 casos mediante vigilancia activa en una cigüeña (*Ciconia ciconia*), un aguilucho lagunero (*Circus aeruginosus*), un pollo de urraca (*Pica pica*) y una gallina centinela (*Gallus gallus*) en la provincia de Lleida⁴⁸.

4.2.4. Vectores

La Estación Biológica de Doñana realizó un proyecto de investigación durante la temporada 2021 con el objetivo de reunir datos para realizar una vigilancia del virus en tres especies de mosquitos del género *Culex* sp. Se detectaron aumentos significativos de las poblaciones de *Culex perexiguus*, desde mediados de julio, en Puebla del Río (Sevilla). El Centro Nacional de

Microbiología (CNM) confirmó la presencia del VNO en dos lotes de *Culex perexiguus* capturados en Puebla del Río (Sevilla). Durante el verano de 2021 se detectaron 38 lotes de mosquitos con VNO, lo que confirmó la circulación del virus en zonas del Bajo Guadalquivir, así como en zonas periurbanas y urbanas de dos localidades de Sevilla (Puebla del Río, Coria del Río) y una de Almería (Palomares) (figura 18)⁵⁰.

El Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación (MAPA) el 23 de agosto confirmó la presencia de VNO en mosquitos de un municipio de Tarragona (Riudoms). El Laboratorio Central de Veterinaria de Algete clasificó el virus como linaje 2 (figura 18)⁵⁰.

4.3. Vigilancia epidemiológica

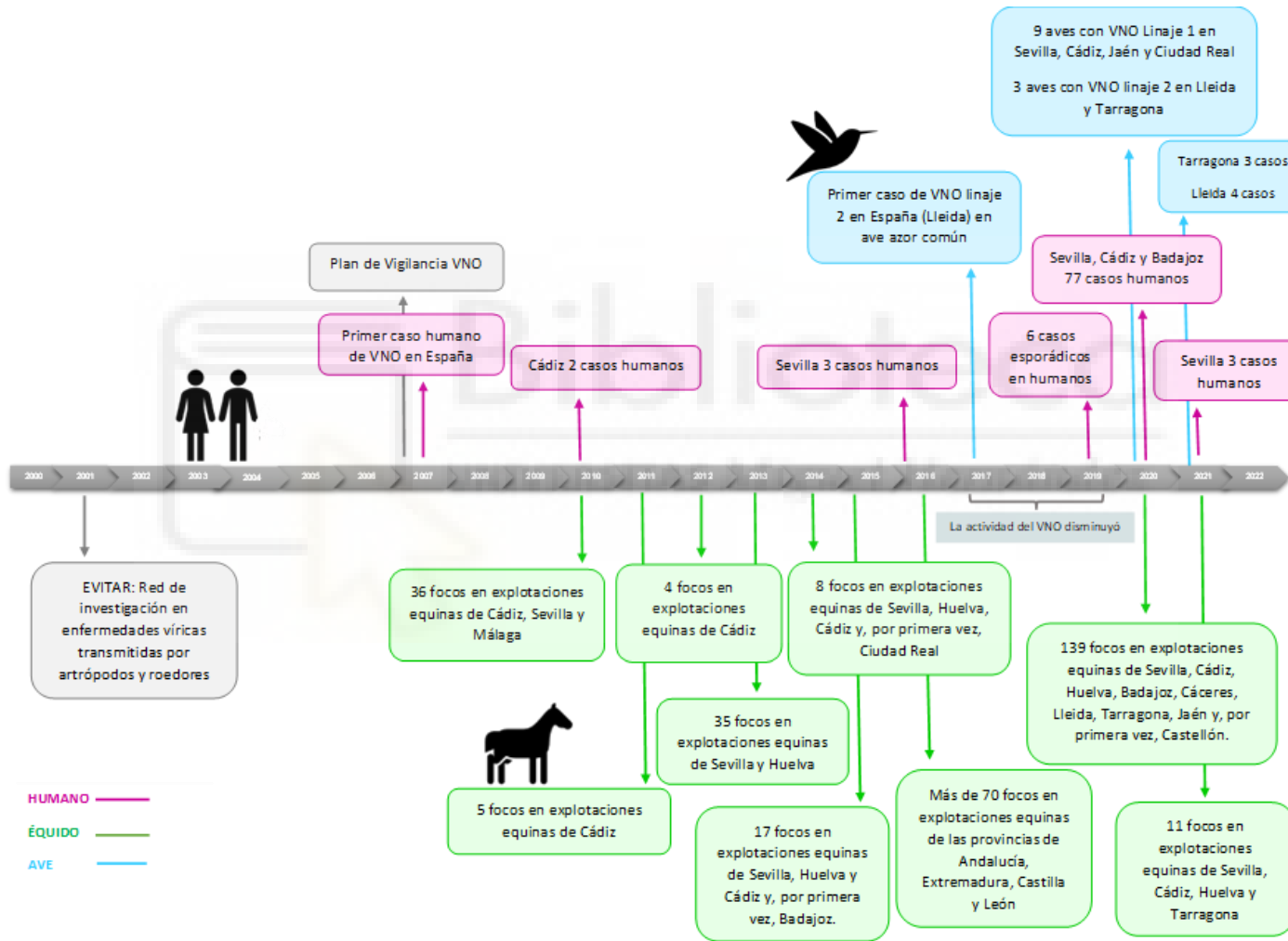
La red de investigación en enfermedades víricas transmitidas por artrópodos y roedores (EVITAR) se introdujo en 2001 y el Plan de Vigilancia del VNO lleva en marcha desde 2007, revisándose anualmente, y contempla la vigilancia en aves, équidos y mosquitos, así como de casos humanos. La vigilancia en animales consiste en el estudio de aquellos que presenten sintomatología compatible con la enfermedad (vigilancia pasiva) y mediante la toma de muestras en animales centinela (vigilancia activa)^{1,50}.

Teniendo en cuenta la estacionalidad de la enfermedad, coincidente con el periodo de máxima actividad del vector, el plan se activa desde finales de primavera hasta finales de otoño. La vigilancia de mosquitos se basa en la identificación de los mosquitos capturados por trampas para ver la distribución y época de actividad de las especies involucradas, así como el análisis por PCR de la presencia del VNO^{1,50}.

La vigilancia epidemiológica activa en humanos se pone en marcha tras la detección de circulación viral en animales y/o en vectores. En áreas donde se han detectado casos humanos en años anteriores, la vigilancia se pone en marcha al comienzo de cada temporada activa del vector^{1,50}.

En 2007 se notificó el primer caso humano de enfermedad neuroinvasiva por VNO en España, identificado de forma retrospectiva en un paciente con diagnóstico de meningitis que había estado los días previos al inicio de los síntomas en un pueblo de la provincia de Badajoz (2004)^{1,50}.

Figura 19. Evolución del virus del Nilo Occidental en España (Fuente: elaboración propia:^{1,6,50}).



En 2010, el Ministerio de Agricultura y Pesca, Alimentación y Medio Ambiente (MAPAMA) notificó la detección del VNO en 36 explotaciones equinas de las provincias de Cádiz, Sevilla y Málaga pertenecientes al linaje 1. Tras la notificación de la detección del primer foco en équidos, se llevó a cabo la vigilancia activa de enfermedad neuroinvasiva en humanos en la zona que había sido afectada. Mediante vigilancia activa se investigaron varios casos sospechosos, pero finalmente se confirmaron dos casos de meningoencefalitis por VNO en dos hombres de 60 y 67 años residentes en Cádiz (Chiclana de la Frontera y Benalup-Casas Viejas). Durante este brote se tomaron medidas para garantizar la seguridad sanguínea^{1,6,50}.

En 2011 se notificaron cinco focos de VNO en explotaciones equinas de la provincia de Cádiz. En 2012, se identificaron cuatro focos en la provincia de Cádiz. En 2013, los focos aumentaron a 35 en las provincias de Sevilla y Huelva. En 2014 se identificaron ocho focos en equinos, siete de ellos en Sevilla, Huelva y Cádiz y por primera vez en Ciudad Real. En 2015 los focos aumentaron a 17, registrándose en las provincias de Sevilla, Huelva y Cádiz y por primera vez en Badajoz⁶.

El Ministerio de Agricultura y Pesca, Alimentación y Medio Ambiente (MAPAMA) en 2016 comunicó más de 70 focos de VNO en explotaciones equinas de Andalucía, Extremadura y Castilla y León^{1,6,50}.

Ese mismo año, se detectaron 3 casos humanos con encefalitis por VNO en Sevilla (La Puebla del Río y Coria del Río) en hombres de 74, 70 y 54 años, que tuvieron una evolución satisfactoria^{1,6,50}. En 2017, mediante vigilancia pasiva en aves, se detectó por primera vez VNO linaje 2 en España, concretamente en un ave azor común en un municipio de Lleida (Cataluña)^{1,50}. Dicho hallazgo provocó la activación de una alerta de Salud Pública en Cataluña, demostrándose la circulación de VNO en la zona. Desde entonces, no se hallaron más casos de enfermedad por VNO ni en aves ni en équidos ni en humanos hasta la detección de tres aves afectado por este linaje en 2020, en la misma comarca¹.

La actividad del VNO disminuyó de 2017 a 2019, con muy pocos focos en equinos y 6 casos esporádicos en humanos en 2019¹.

5. DISCUSIÓN

Actualmente, España, tal y como indica el informe del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, presenta una situación endémica de la enfermedad por VNO y está incluida entre las enfermedades de declaración obligatoria a la OIE⁴⁸. Nuestro país reúne las condiciones idóneas para el mantenimiento y circulación del virus: un amplio abanico de posibles reservorios, la proximidad a zonas endémicas como África y Oriente Medio, características ecológicas y climáticas ideales, rutas migratorias de aves desde zonas afectadas, y la presencia de vectores competentes ampliamente distribuidos por la geografía española⁴⁸.

España se encuentra como etapa o destino de cría de muchas rutas migratorias de aves procedentes de áreas endémicas para el VNO, como el continente africano. Estas aves pasan el invierno en África y se reproducen en España, siendo su recuento máximo durante los meses estivales⁶. El pico de máxima incidencia de infección por el VNO en España tiene lugar durante el verano y principios de otoño, coincidiendo con la máxima actividad de las poblaciones de mosquitos, de abril a noviembre y la ida de las aves migratorias hacia destinos menos cálidos^{6,12}.

En la última década se han notificado focos equinos de forma constante en el cuadrante suroeste peninsular (Andalucía, Castilla La Mancha, Extremadura y Castilla y León) y, de forma puntual, en Cataluña. Asimismo, se han producido casos esporádicos en humanos en Andalucía y Extremadura⁵⁸.

En 2018, aunque no fue notificado ningún caso humano en España, en el resto de Europa se observó un drástico incremento de casos de VNO⁵¹.

En 2020, en nuestro país se produjo un aumento marcado de la incidencia notificándose 77 casos humanos (40 confirmados y 37 probables) en Sevilla (57), Cádiz (14) y Badajoz (6) pertenecientes al linaje 1 del VNO. Del total (77) fallecieron 8¹. En Europa también se percibió un aumento en la incidencia de casos humanos (315 casos humanos; 36 muertes)⁵³.

Ese mismo año se identificaron mediante vigilancia pasiva y activa 139 focos equinos en Sevilla, Cádiz, Huelva, Jaén, Badajoz, Cáceres, Lleida, Tarragona y Castellón. Además, se detectaron 12 aves con resultados positivos a VNO por PCR, a través de vigilancia pasiva. El linaje mayoritario encontrado

en aves fue el linaje 1 (Sevilla, Jaén, Cádiz y Ciudad Real), aunque, mediante la misma vigilancia, se pudo detectar el VNO linaje 2 en azores comunes en Lleida y Tarragona^{1,48}.

En cuanto a los vectores, se pudo detectar la presencia de VNO linaje 1 en 16 lotes de *Culex perexiguus* y en un lote de *Culex pipipens* en tres municipios de Sevilla que podrían explicar que en humanos sólo se haya detectado este linaje¹. En España se ha detectado el linaje 1 del virus en aves, mosquitos y caballos desde el año 2007, pero en vista de estos resultados el riesgo de la introducción de este nuevo linaje es elevada^{1,50}.

Durante la temporada 2021, en España se confirmaron pocos casos humanos en Sevilla (3 casos; uno de ellos fallecido) y el linaje coincidía como los descritos anteriormente en España⁵⁰. Esta reducción en la notificación de casos, también se observó en Europa tanto en el número de casos como en muertes (139 casos humanos; 10 muertes)⁵⁴.

Mediante vigilancia pasiva se notificaron 11 focos equinos en Cádiz, Huelva, Sevilla y Tarragona. Además, también se confirmó la presencia del VNO en aves localizadas en Lleida y Tarragona. Por último, se confirmó la presencia de VNO linaje 2 en mosquitos de un municipio de Tarragona (Riudoms) como en años anteriores^{50,58}.

La OMS determina que aproximadamente un 80% de los casos son asintomáticos y sólo el 1% de los casos debuta con enfermedad neuroinvasiva⁴. A pesar de ello, en España se ha podido observar que los casos notificados durante los años 2020-2021 la infección fue sintomática en el 100% de los casos (77 en 2020 y 3 en 2021) observándose clínica neurológica en el 93,7% de los casos (72 en 2020 y 3 en 2021) como meningitis, encefalitis y parálisis flácida. La incidencia de enfermedad neuroinvasiva fue mayor en varones (60%) tanto en 2020 como en 2021 y su gravedad aumentó con la edad^{1,50}. Estos datos sugieren que si bien se notificaron 80 casos en España en esos dos años muy probablemente el alcance del brote fue mucho mayor.

Durante la temporada 2020 la mayoría de los casos humanos se produjeron entre agosto (49) y septiembre (19), en cambio, en 2021 se produjeron en su totalidad durante el mes de agosto (3)^{1,50,57}. La aparición de síntomas por enfermedad de VNO en humanos suele aparecer durante los

meses de agosto y septiembre, coincidiendo con la época de máxima actividad del vector⁶.

El diagnóstico de VNO tiene en cuenta diferentes factores como las condiciones ambientales, los comportamientos y los síntomas clínicos, así como la historia clínica del paciente. Actualmente, la prueba de elección en España es la serología, aunque se debe confirmar con pruebas virológicas².

En la actualidad no se dispone de una terapia específica para el VNO y tampoco se dispone de vacunas autorizadas para humanos. Por todo ello, la principal opción de tratamiento consiste en la atención de apoyo y vigilancia epidemiológica^{2,44}. El plan de vigilancia vectorial se pone en marcha a finales de primavera y termina a finales de otoño, en cambio, la vigilancia en humanos comienza tras la detección del virus en animales y/o mosquitos^{1,3,50}. El esfuerzo en las actividades de vigilancia entomológica y control vectorial son un pilar fundamental en el diagnóstico de esta enfermedad tanto en humanos como en animales⁶.

6. CONCLUSIONES

Tras la realización de esta revisión bibliográfica se han podido establecer, de acuerdo con los objetivos fijados, las siguientes conclusiones:

1. En los años 2020 y 2021 se han visto incrementados el número de casos humanos en nuestro país (77 en 2020 y 3 en 2021). Todos los casos de VNO descritos en humanos pertenecían al linaje 1.
2. Las provincias afectadas por VNO con casos humanos son: Andalucía (Sevilla y Cádiz) y Extremadura (Badajoz).
3. La infección fue sintomática en el 100% de los casos notificados y el 93,7% de ellos, desarrollaron enfermedades neuroinvasivas como meningitis, encefalitis y parálisis flácida por lo que el alcance del brote debió haber sido mucho mayor.
4. La principal vía de infección en seres humanos se produce a través de la picadura de mosquitos infectados de las especies *Culex pipiens* y *Culex perexiguus*.
5. Los focos equinos en España son mucho más numerosos que los humanos (139 focos equinos en las provincias de Sevilla, Cádiz, Huelva,

- Jaén, Cáceres, Badajoz, Lleida y Tarragona en 2020 y 11 focos equinos en las provincias de Sevilla, Cádiz, Huelva y Tarragona en 2021).
6. El hallazgo de linaje 1 y 2 en aves españolas, hace suponer que el riesgo de introducción del linaje dos en humanos es elevado.

7. REFERENCIAS

1. CCAES. Meningoencefalitis por el virus del Nilo Occidental en España (2ª actualización-cierre de temporada). Dirección General de Salud Pública, Ministerio de Sanidad. 2020. Available from: https://www.sanidad.gob.es/fr/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/docs/20201203_ERR_Nilo_Occidental.pdf
2. Rossi SL, Ross TM, Evans JD. West Nile Virus Shannan. Clin Lab Med [Internet]. 2011 [cited 2022 May 10];30(1):47–65. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2905782/>
3. RENAVE. Protocolo para la vigilancia de la fiebre del Nilo Occidental de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Ministerio de Sanidad. 2020. Available from: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/Protocolo%20vigilancia%20fiebre%20Nilo%20occidental_RENAVE.pdf
4. OMS. Infección por el Virus del Nilo Occidental [Internet]. 2017 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/west-nile-virus>
5. Corrales-Aguilar E. Historical review, virology and ecology of West Nile virus: technical recommendations. Rev Costarric Salud Pública [Internet]. 2014 [cited 2022 May 10];23(2):143–53. Available from: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S1409-14292014000200008&script=sci_arttext&lng=en
6. CCAES. Informe de la situación y evaluación del riesgo de la Fiebre por Virus del Nilo Occidental en España. Dirección General de Salud Pública, Ministerio de Sanidad. 2017. Available from: https://www.sanidad.gob.es/ca/profesionales/saludPublica/ccayes/analisisituacion/doc/Evaluacion_de_riesgo-VNO-2017.pdf
7. Jiménez Aragón MI. Último brote del Virus del Nilo Occidental en España. Universidad de Sevilla. 2021. Available from: https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/132907/JIMENEZ_ARAGON_MIGUEL_IGNACIO.pdf?sequence=1&isAllowed=y
8. Enfermedad Fiebre del Nilo Occidental (West Nile). Dirección General de Recursos Agrícolas y Ganaderos, Ministerio de Medio Ambiente, Medio Rural y Marino. 2020. Available from: https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/info_west_nile_tcm30-111126.pdf

9. Habarugira G, Suen WW, Hobson-Peters J, Hall RA, Bielefeldt-Ohmann H. West Nile virus: An update on pathobiology, epidemiology, diagnostics, control and “One health” implications. *Pathogens* [Internet]. 2020 [cited 2022 May 10];9(7):1–51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7400489/>
10. Petersen LR, Brault AC, Nasci RS. West Nile virus: Review of the literature. *JAMA* [Internet]. 2013 [cited 2022 May 10];310(3):308–15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4563989/>
11. CFSPH. Fiebre del Nilo Occidental. Institute for international Cooperation in Animal Biologics. 2009. Available from: https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/es/fiebre_del_nilo_occidental.pdf
12. Pérez Ruiz M, Sanbonmatsu Gámez S, Jiménez Clavero MÁ. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Vol. 29, Elsevier. Spain; 2011.
13. Rizzoli A, Jiménez-Clavero MA, Barzon L, Cordioli P, Figuerola J, Koraka P, et al. The challenge of West Nile virus in Europe: knowledge gaps and research priorities. *Euro Surveill* [Internet]. 2015 [cited 2022 May 11];20(20):1–15. Available from: https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES2015.20.20.21135;jsessionid=NvunPuil8XALIGvYXvu_oHSY.i-0b3d9850f4681504f-ecdclive
14. De Ganzó AF. Vehiculización de la proteína NS1 del virus de la encefalitis de Saint Louis – De Ganzó PhD [Internet]. 2018 [cited 2022 May 11]. Available from: <https://agustindeganzophd.wordpress.com/2018/11/14/capitulo-8-vehiculizacion-de-la-proteina-ns1-del-virus-de-la-encefalitis-de-saint-louis/>
15. Wikimedia Commons. Genoma del Virus del Nilo Occidental [Internet]. 2017 [cited 2022 May 11]. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Genome_of_the_West_Nile_Virus.gif
16. Suthar MS, Diamond MS, Gale M. West Nile virus infection and immunity. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2013 [cited 2022 May 11];11(2):115–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23321534/>
17. Hubálek Z, Halouzka J. West Nile fever-A reemerging mosquito-borne viral disease in Europe. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 1999 [cited 2022 May 10];5(5):643–50. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2627720/>
18. MAPA. Fiebre del Nilo Occidental [Internet]. 2022 [cited 2022 May 12]. Available from: https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/sanidad-animal/enfermedades/fiebre-nilo-occidental/F_O_Nilo.aspx#prettyPhoto
19. Mayo Clinic. Ciclo de transmisión del virus del Nilo occidental [Internet]. [cited 2022 May 12]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/west-nile-virus/multimedia/west-nile-virus-transmission-cycle/img-20006044>
20. Girard YA, Klingler KA, Higgs S. West Nile virus dissemination and tissue tropisms in orally infected *Culex pipiens quinquefasciatus*. *Vector Borne Zoonotic Dis* [Internet]. 2004 [cited 2022 May 17];4(2):109–22. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15228811/>

21. Girard YA, Popov V, Wen J, Han V, Higgs S. Ultrastructural Study of West Nile Virus Pathogenesis in *Culex pipiens quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol* [Internet]. 2005 [cited 2022 May 17];42(3):429–44. Available from: <https://academic.oup.com/jme/article/42/3/429/850242>
22. Komar N, Langevin S, Hinten S, Nemeth N, Edwards E, Hettler D, et al. Experimental infection of North American birds with the New York 1999 strain of West Nile virus. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2003 [cited 2022 May 10];9(3):311–22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2958552/>
23. Jiménez-Clavero MÁ. Animal viral diseases and global change: bluetongue and West Nile fever as paradigms. *Front Genet* [Internet]. 2012 [cited 2022 May 10];13(3):105. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3374460/>
24. Arber W. Japanese Encephalitis and West Nile Viruses. Vol. 6, Immunological Communications. 1977.
25. Paz S. Climate change impacts on West Nile virus transmission in a global context. *Philos Trans R Soc L B Biol Sci* [Internet]. 2015 [cited 2022 May 12];370(1665):20130561. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4342965/>
26. Iwamoto M, Jernigan DB, Guasch A, Trepka MJ, Blackmore CG, Hellinger WC, et al. Transmission of West Nile Virus from an Organ Donor to Four Transplant Recipients. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 [cited 2022 May 17];348(22):2196–203. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa022987?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub_0www.ncbi.nlm.nih.gov
27. CDC. Intrauterine West Nile Virus Infection --- New York, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2002 [cited 2022 May 17];51(50):1135–6. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5150a3.htm>
28. Rhee C, Eaton EF, Concepcion W, Blackburn BG. West Nile virus encephalitis acquired via liver transplantation and clinical response to intravenous immunoglobulin: case report and review of the literature. *Transpl Infect Dis* [Internet]. 2011 [cited 2022 May 17];13(3):312–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1399-3062.2010.00595.x>
29. Lim SM, Koraka P, Osterhaus ADME, Martina BEE. West Nile virus: Immunity and pathogenesis. *Viruses* [Internet]. 2011 [cited 2022 May 10];3(6):811–28. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3185772/>
30. Schneider BS, Soong L, Coffey LL, Stevenson HL, McGee CE, Higgs S. *Aedes aegypti* saliva alters leukocyte recruitment and cytokine signaling by antigen-presenting cells during West Nile virus infection. *PLoS One* [Internet]. 2010 [cited 2022 May 10];5(7):11704. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2908538/>
31. Briant L, Desprès P, Choumet V, Missé D. Role of skin immune cells on the host susceptibility to mosquito-borne viruses. Vols. 464–465, *Virology*. Elsevier; 2014.

32. Diamond MS, Shrestha B, Marri A, Mahan D, Engle M. B Cells and Antibody Play Critical Roles in the Immediate Defense of Disseminated Infection by West Nile Encephalitis Virus. *J Virol* [Internet]. 2003 [cited 2022 May 10];77(4):2578–86. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC141119/>
33. Wang T, Town T, Alexopoulou L, Anderson JF, Fikrig E, Flavell RA. Toll-like receptor 3 mediates West Nile virus entry into the brain causing lethal encephalitis. *Nat Med* [Internet]. 2004 [cited 2022 May 17];10(12):1366–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15558055/>
34. Suen WW, Prow NA, Setoh YX, Hall RA, Bielefeldt-Ohmann H. End-point disease investigation for virus strains of intermediate virulence as illustrated by flavivirus infections. *J Gen Virol* [Internet]. 2016 [cited 2022 May 17];97(2):366–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26614392/>
35. Brilla R, Block M, Geremia G, Wichter M. Clinical and neuroradiologic features of 39 consecutive cases of West Nile Virus meningoencephalitis. *J Neurol Sci* [Internet]. 2004 [cited 2022 May 17];220(1–2):37–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15140603/>
36. Lim JK, Lisco A, McDermott DH, Huynh L, Ward JM, Johnson B, et al. Genetic variation in OAS1 is a risk factor for initial infection with West Nile virus in man. *PLoS Pathog* [Internet]. 2009 [cited 2022 May 17];5(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19247438/>
37. Petersen LR, Marfin AA. West Nile virus: a primer for the clinician. *Ann Intern Med* [Internet]. 2002 [cited 2022 May 17];137(3):173–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12160365/>
38. Sejvar JJ. Clinical Manifestations and Outcomes of West Nile Virus Infection. *Viruses* [Internet]. 2014 [cited 2022 May 12];6(2):606. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24509812/>
39. Alli A, Ortiz JF, Atoot A, Atoot A, Millhouse PW. Management of West Nile Encephalitis: An Uncommon Complication of West Nile Virus. *Cureus* [Internet]. 2021 [cited 2022 May 12];13(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7939534/>
40. Sejvar JJ, Lindsey NP, Campbell GL. Primary causes of death in reported cases of fatal West Nile Fever, United States, 2002-2006. *Vector Borne Zoonotic Dis* [Internet]. 2011 [cited 2022 May 17];11(2):161–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20687860/>
41. Hayes EB, Sejvar JJ, Zaki SR, Lanciotti RS, Bode A V, Campbell GL. Virology, Pathology, and Clinical Manifestations of West Nile Virus Disease. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2005 [cited 2022 May 18];11(8):1174–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3320472/>
42. Tyler KL, Pape J, Goody RJ, Corkill M, Kleinschmidt-DeMasters BK. CSF findings in 250 patients with serologically confirmed West Nile virus meningitis and encephalitis. *Neurology* [Internet]. 2006 [cited 2022 May 18];66(3):361–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16382032/>
43. Kymberly A, Gyure M. West Nile Virus Infections. *J Neuropathol Exp Neuro* [Internet]. 2009 [cited 2022 May 10];68(10):1053–60. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19918117/>

44. Mayo Clinic. Virus del Nilo Occidental-Diagnóstico y tratamiento [Internet]. [cited 2022 May 12]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/west-nile-virus/diagnosis-treatment/drc-20350325>
45. Anderson JF, Rahal JJ. Efficacy of Interferon α -2b and Ribavirin against West Nile Virus In Vitro. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2002 [cited 2022 May 18];8(1):107. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2730275/>
46. Chan-Tack KM, Forrest G. Failure of interferon alpha-2b in a patient with West Nile virus meningoencephalitis and acute flaccid paralysis. *Scand J Infect Dis* [Internet]. 2005 [cited 2022 May 18];37(11–12):944–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16308241/>
47. Sejvar JJ. The long-term outcomes of human West Nile virus infection. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2007 [cited 2022 May 18];44(12):1617–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17516407/>
48. Actualización de la situación epidemiológica de la Fiebre del Nilo Occidental (West Nile Fever). Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria, Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. 2022. Available from: https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/informefno_2022-04-27_tcm30-435293.pdf
49. Ciota AT, Kramer LD. Vector-virus interactions and transmission dynamics of West Nile virus. *Viruses* [Internet]. 2013 [cited 2022 May 10];5(12):3021–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24351794/>
50. CCAES. Meningoencefalitis por el virus del Nilo Occidental en España. Dirección General de Salud Pública, Ministerio de Sanidad. 2021. Available from: https://www.sanidad.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/docs/20210902_ERR_Nilo_Occidental.pdf
51. ECDC. Epidemiological update: West Nile virus transmission season in Europe, 2018 [Internet]. An agency of the European Union. 2018 [cited 2022 May 14]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-west-nile-virus-transmission-season-europe-2018>
52. ECDC. West Nile virus infections by affected areas, in the EU/EEA Member States and EU neighbouring countries, 2018 transmission season [Internet]. An agency of the European Union. 2018 [cited 2022 May 14]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/west-nile-virus-infections-affected-areas-eueea-member-states-and-eu-neighbouring>
53. ECDC. West Nile virus in Europe in 2020 - infections among humans and outbreaks among equids and/or birds, updated 12 November 2020 [Internet]. An agency of the European Union. 2020 [cited 2022 May 14]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/west-nile-virus-europe-2020-infections-among-humans-and-outbreaks-among-equids-21>
54. ECDC. Historical data by year - West Nile virus seasonal surveillance [Internet]. An agency of the European Union. 2021 [cited 2022 May 14]. Available from:

<https://www.ecdc.europa.eu/en/west-nile-fever/surveillance-and-disease-data/historical>

55. ECDC. West Nile virus infections, 2021 transmission season [Internet]. An agency of the European Union. 2021 [cited 2022 May 14]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/west-nile-virus-infections-2021-transmission-season>
56. Programa del Vigilancia Fiebre del Nilo Occidental 2022. Subdirección General de Sanidad e Higiene Animal y Trazabilidad, Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. 2022. Available from: https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/programafiebreelnilooccidental2022_tcm30-437515.pdf
57. Rodríguez-Alarcón LGSM, Fernández-Martínez B, Moros MJS, Vázquez A, Pachés PJ, Villaceros EG, et al. Unprecedented increase of West Nile virus neuroinvasive disease, Spain, summer 2020. Euro Surveill [Internet]. 2021 [cited 2022 May 12];26(19):2002010. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8120797/>
58. DSN. Fiebre del Nilo Occidental en España. Evaluación de riesgo [Internet]. 2021 [cited 2022 May 14]. Available from: <https://www.dsn.gob.es/es/actualidad/sala-prensa/fiebre-del-nilo-occidental-esp%C3%B1a-evaluaci%C3%B3n-riesgo>

