



SECRETARÍA DE ESTADO DE
SANIDAD

DIRECCIÓN GENERAL DE
SALUD PÚBLICA, CALIDAD E
INNOVACIÓN

**Centro de
Coordinación de
Alertas y Emergencias
Sanitarias**

EVALUACIÓN RÁPIDA DE RIESGO

Meningoencefalitis por el virus del Nilo occidental en España

25 de septiembre 2020

Resumen de la situación y conclusiones

El 6 de agosto de 2020 Andalucía identificó un agrupamiento de 5 casos de meningoencefalitis vírica no filiada con domicilios en Puebla del Río y Coria del Río, dos municipios colindantes de la provincia de Sevilla. Hasta el 24 de septiembre, se han notificado al Centro Nacional de Epidemiología 68 casos en humanos de fiebre por virus del Nilo occidental (FVNO): 34 confirmados y 34 probables: 56 en la provincia de Sevilla y 12 en Cádiz. Además se ha confirmado 1 caso en Badajoz. La fecha de inicio de síntomas del primer caso fue el 12 de junio, identificado en búsqueda activa retrospectiva. El 61,8% son varones, y la mediana de edad es 65 años (rango 4-88); seis casos son niños de hasta 14 años, 35 casos (51,5%) corresponden al grupo de 65 y más años. Hay 7 fallecidos (5 hombres y 2 mujeres). Hasta ahora se han detectado 87 brotes en équidos en las provincias de Sevilla, Cádiz, Huelva, Badajoz y Tarragona.

El riesgo en conjunto, teniendo en cuenta la probabilidad de transmisión y el impacto de la enfermedad, es moderado en las zonas donde en esta temporada o en las previas se han detectado focos equinos, aves o mosquitos infectados y/o casos humanos, en especial en el oeste de Andalucía en los entornos de las marismas del Guadalquivir y la comarca de la Janda en Cádiz, Extremadura y los humedales del Delta del Ebro. Este riesgo se mantiene durante la temporada de actividad del vector, desde abril a noviembre, siendo mayor al final del verano y principios del otoño. En el resto del territorio español y entre los meses de diciembre y marzo, el riesgo es muy bajo.

Justificación de la evaluación de riesgo

En España, se conoce la circulación del virus del Nilo occidental (VNO) desde hace dos décadas y se realiza vigilancia en animales desde 2001 y humanos desde 2007. Hasta 2019 sólo se habían detectado 6 casos esporádicos humanos: 1 en Barcelona en una persona con exposición probable en Badajoz en 2004 (1), 2 en 2010 y 3 en 2016 en Andalucía, la mayoría en las inmediaciones de las marismas del Guadalquivir. Hasta ahora casi todos los virus detectados en casos humanos o equinos han sido del linaje 1, característicamente asociado a casos esporádicos.

El aumento de la incidencia de casos en animales y en humanos en las zonas de circulación del virus desde el mes de agosto con alto porcentaje de casos graves constituye un cambio inesperado, dadas las características epidemiológicas previas. Por ello se ha considerado necesario realizar una actualización de la evaluación del riesgo del VNO para España.

Equipo CCAES y expertos consultados

Equipo CCAES en orden alfabético:

Andrea Chong Valbuena, Lucía García San Miguel Rodríguez-Alarcón, Paula Julián Pachés, María José Sierra Moros, Fernando Simón Soria, Berta Suárez Rodríguez.

Otros expertos y filiación

Centro Nacional de Microbiología. Laboratorio de Arbovirus. Ana Vázquez (CIBER Epidemiología y Salud Pública) y María Paz Sánchez-Seco

Centro Nacional de Epidemiología. Beatriz Fernández Martínez (CIBER Epidemiología y Salud Pública)

Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Dirección General de Sanidad de la Producción Primaria. Elena García Villaceros y Luis Romero.

Servicio de Vigilancia y Salud laboral de la Junta de Andalucía. Nicola Lorusso

Servicio de epidemiología de la Junta de Extremadura. Julian Mauro Ramos Aceitero.

Estación biológica de Doñana, CSIC. Jordi Figuerola (CIBER Epidemiología y Salud Pública)

Citación sugerida: Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Meningoencefalitis por virus del Nilo Occidental ERR, Madrid, septiembre 2020

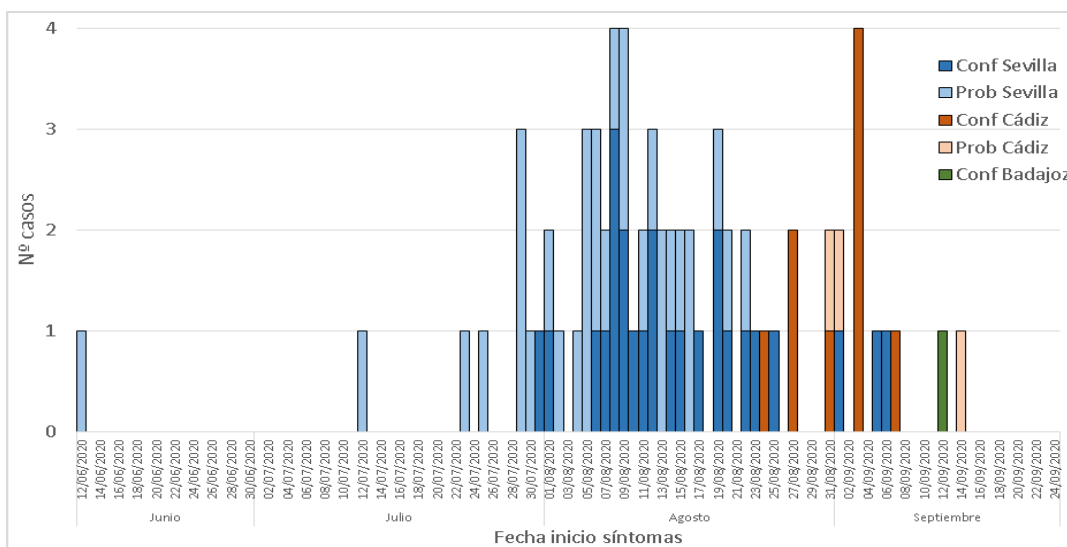
Información del evento

Descripción epidemiológica

El 6 de agosto de 2020 se identificó en Andalucía una agrupación de casos de meningoencefalitis linfocitaria sin etiología conocida en ese momento. Se trataba de 5 casos con residencia habitual en Puebla del Río y Coria del Río, municipios colindantes de la provincia de Sevilla, en una zona de marisma del río Guadalquivir y próxima a arrozales. El 11 de agosto se comunicó el evento al Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES), contando en ese momento con 15 casos en total, 13 ingresados y 4 en la Unidad de Cuidados Intensivos. Las fechas de inicio de los síntomas de los casos (confirmados y probables) oscilaban entre el 25 de julio y el 1 de agosto. La edad media de los casos era de 67 años. El 73,3% eran hombres. Los casos no estaban relacionados, 4 realizaban actividades por las marismas, 1 trabajaba en una zona cercana a un arrozal, 2 tenían contacto con animales de granja y 2 habían vivido en el último mes en otros pueblos a 70-80 km de Puebla del Río y Coria del Río. Simultáneamente, se notificaron 4 focos de VNO en dos explotaciones equinas en Andalucía, en poblaciones distantes entre 30 y 100 Km a Puebla y Coria del Río: uno en Cádiz (Jerez de la Frontera), dos en Huelva (Gibraleón y San Bartolomé de la Torre) y otro en Sevilla, en el pueblo de Dos Hermanas. El 11 de septiembre se notificaron otra serie de casos en la comarca de la Janda en la provincia de Cádiz, y el 22 de septiembre el Centro Nacional de Microbiología (CNM) ha confirmado un caso en la provincia de Badajoz.

Hasta el 24 de septiembre, se han notificado al Centro Nacional de Epidemiología 69 casos (35 confirmados y 34 probables) en humanos de fiebre por virus del Nilo occidental (FVNO): 56 en la provincia de Sevilla, 12 en Cádiz y 1 en Badajoz. La fecha de inicio de síntomas del primer caso fue el 12 de junio, identificado en búsqueda activa retrospectiva. El 60,9% son varones, y la mediana de edad es de 65 años (rango 4-88); seis casos son niños de hasta 14 años, 35 casos (50,7%) corresponden al grupo de 65 y más años. Hay 7 fallecidos (5 hombres y 2 mujeres) con edades comprendidas entre 59 y 87 años (Figuras 1 y 2).

Figura 1. Curva epidémica de casos confirmados (conf) y probables (prob) notificados al Centro Nacional de Epidemiología, 24 de septiembre 2020.



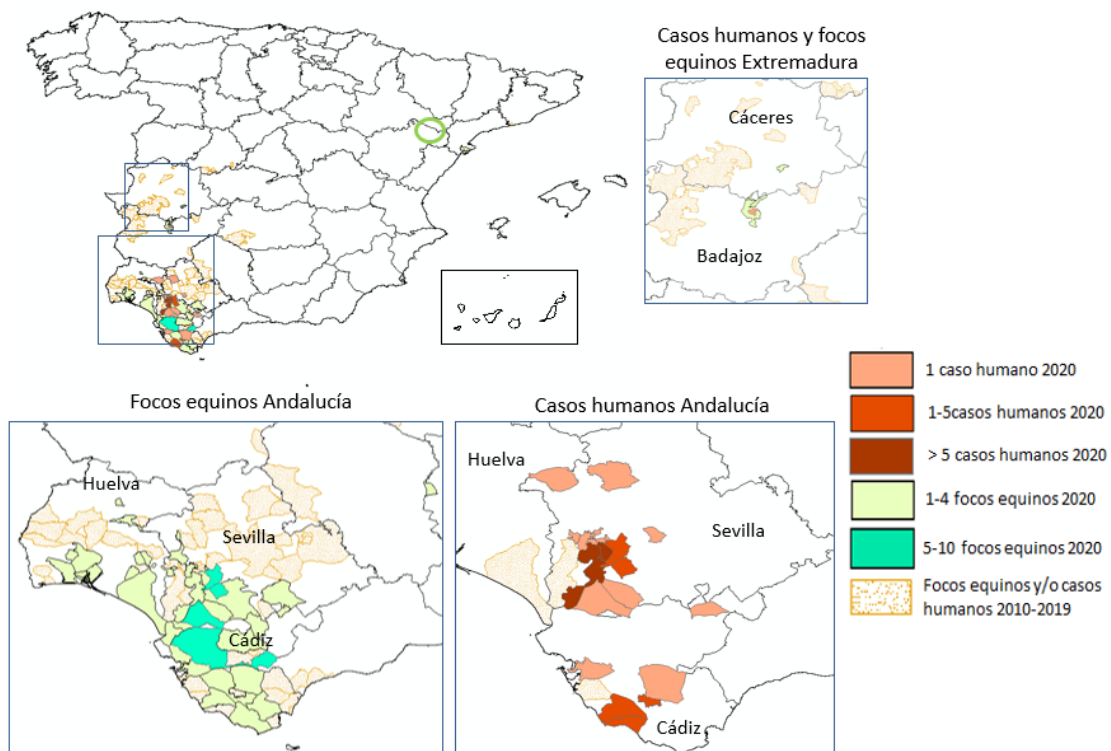
Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Desde agosto de 2020, a través de la vigilancia pasiva en aves silvestres, se han detectado 8 aves en las que se han obtenido resultados positivos a VFNO por PCR. De estas, 7 han sido positivas al linaje 1 del VFNO: un quebrantahuesos (*Gypaetus barbatus*), un buitre negro (*Aegypius monachus*), un búho real (*Bubo bubo*) y un búho chico (*Asio otus*) en un núcleo zoológico de Jerez de la Frontera (Cádiz); una garceta común (*Egretta garzetta*) y un azor común (*Acippiter gentilis*) en La Puebla del Río (Sevilla) y una perdiz roja (*Alectoris rufa*) en Andújar (Jaén). Además, un azor común (*Acippiter gentilis*) localizado en el municipio de Alpicat (Lérida) ha resultado positivo al VFNO linaje 2, siendo la segunda ocasión en la que se detecta dicho linaje en España, siendo la anterior en el mes de septiembre de 2017, también en otro azor común en la zona urbana de Lérida (2).

Actualmente, hasta el 24 de septiembre de 2020, se han detectado 100 focos equinos: 47 en Sevilla, 32 en Cádiz, 17 en Huelva, 1 en Jaén, 3 en Badajoz, 1 en Cáceres y 1 en Tarragona (2)(Figura 2).

En el contexto de un estudio de investigación dirigido por la Estación Biológica de Doñana, en los meses previos a la detección de los casos humanos, se habían capturado 173 lotes de mosquitos para su estudio en 15 localidades de Sevilla y Huelva, habiéndose observado una densidad de mosquitos de la especie *Culex perexiguus* en los alrededores de Coria y Puebla del Río muy superior a lo observado en años anteriores. Los lotes de mosquitos congelados, se analizaron retrospectivamente en el momento de detectarse el aumento de la incidencia en humanos, y se observó una elevada presencia del VNO en 16 lotes de *Cx. perexiguus* y en 1 lote de *Culex pipiens* recogidos en las localidades de Puebla del Río, Coria del Río, Palomares del Río y Gibraleón.

Figura 2. Focos equinos y casos humanos detectados mediante vigilancia en España, 2010-2020



Fuente: elaboración propia con datos de vigilancia del Ministerio de Agricultura y la Red Nacional de Vigilancia epidemiológica

Investigación microbiológica

En un primer momento, se realizó cultivo y PCR multiplex para las principales bacterias y virus causantes de las meningitis linfocitarias (principalmente enterovirus, herpes simple, citomegalovirus, virus varicela-zóster), resultando negativas. Se remitieron muestras de líquido cefalorraquídeo, suero y orina al centro de referencia virológico de Andalucía para el diagnóstico. Al Centro Nacional de Microbiología se enviaron 4 orinas positivas para la caracterización del genoma viral y 21 sueros con presencia de anticuerpos IgM pendientes de estudiar por neutralización viral hasta la llegada de sus correspondientes sueros convalecientes. Del estudio llevado a cabo en las muestras de orina se pudo determinar que la infección había sido producida por el linaje 1 del virus.

Información sobre la enfermedad

Información sobre el patógeno, la transmisión y el cuadro clínico

El VNO es un virus ARN perteneciente al género *Flavivirus*, que incluye otros virus como el de la fiebre amarilla, dengue, encefalitis japonesa o encefalitis de San Luis. El VNO es un arbovirus zoonótico, lo que implica que se transmite al ser humano desde su reservorio animal (las aves) mediante artrópodos, en este caso, mosquitos, principalmente del género *Culex*. Los mamíferos, principalmente el ser humano y el caballo, son hospedadores accidentales, sin capacidad de transmitir el virus a mosquitos. Se han descrito diferentes linajes de VNO, siendo los linajes 1 y 2 los que afectan a humanos, caballos y aves. El linaje 1, está distribuido a nivel mundial mientras que el 2, se ha descrito principalmente en África y Europa, en este último continente relacionado a una alta transmisión.

La mayoría de las infecciones por el VNO en los seres humanos son asintomáticas; sólo entre un 20% y un 40% desarrollan infección clínica, y ésta se asocia con síntomas similares a la gripe; no obstante, en unos pocos casos (<1%) la infección se manifiesta como enfermedad neuroinvasiva. El periodo de incubación es de 3-15 días, aunque puede extenderse hasta 21 días. La gran mayoría son leves y el cuadro clínico más habitual es un síndrome pseudogripal con síntomas inespecíficos como fiebre, mialgia, fatiga, malestar general, náuseas y vómitos. La enfermedad dura entre 2 y 5 días. La máxima viremia aparece a los 4-8 días post infección y es de corta duración y escasa intensidad. La recuperación suele ser completa y la infección confiere inmunidad duradera.

La enfermedad neuroinvasiva engloba tres síndromes: meningitis (35-40% de los cuadros de enfermedad neuroinvasiva), encefalitis (55-60%) y parálisis flácida aguda (5-10%). Entre los factores de riesgo para el desarrollo de estos cuadros se encuentran la edad avanzada y la historia de trasplante de órgano sólido (debido a la inmunosupresión asociada); diabetes, hipertensión y otras patologías que producen inmunocompromiso. De manera muy poco frecuente se han descrito, cuadros fulminantes de miocarditis, pancreatitis y hepatitis.

Actualmente, el tratamiento de la enfermedad es de sostén. Aunque se han estudiado diversas alternativas, ninguna ha demostrado beneficios específicos hasta el momento. No existe vacuna para humanos.

Información sobre epidemiología mundial y en España

El VNO se encuentra en todos los continentes excepto en la Antártida. En las regiones templadas y subtropicales, la mayoría de las infecciones se presentan en verano o principios de otoño. Desde los años noventa, la incidencia más extensa de enfermedad neuroinvasiva por el VNO se han registrado en América del Norte, Europa y Oriente Medio, causando un problema de salud pública. En 1999 se detectó en Nueva York 59 casos hospitalizados con clínica de encefalitis (3). Los primeros casos en Europa se detectaron en los años 50, en humanos y caballos. Desde 2010, se observa una expansión geográfica con una marcada estacionalidad (julio-noviembre). Los países europeos con mayor incidencia son Grecia, Italia, Rumanía y Hungría. El linaje 1 está distribuido ampliamente en todos los continentes y es el que circulaba en Europa, hasta que en 2008 se identificó el linaje tipo 2 del virus en humanos en Austria y Hungría (previamente sólo se había aislado en África subsahariana y Madagascar), causando gran incidencia en aves, caballos y humanos. En 2010, en Grecia, 197 personas desarrollaron enfermedad neuroinvasiva debido al linaje 2 del VNO, causando 35 muertes (4). Esta mayor virulencia del linaje 2 del VNO en Grecia se asoció además con una mutación genética (sustitución de H249P) (5). En la actualidad el linaje 2 es responsable de la mayoría de casos en humanos en Europa.

En España, la presencia de VNO se conoce de forma retrospectiva desde finales de los años noventa, por estudios realizados en sueros humanos de los años 80 en los que se demuestra la presencia de anticuerpos frente a VNO y/o otros flavivirus relacionados en población del Delta del Ebro (6). La red EVITAR de vigilancia en équidos se puso en marcha en 2001 y el Plan de Vigilancia del VNO se lleva realizando desde 2007 y contempla la vigilancia en aves, équidos y mosquitos, así como de casos humanos. La vigilancia en animales se basa en el estudio de aquellos que presenten sintomatología compatible con la enfermedad (vigilancia pasiva) o mediante la toma de muestras centinelas (vigilancia activa) localizados en áreas geográficas que se consideren de riesgo (principalmente las áreas cercanas al Parque Nacional de Doñana, el Delta del Ebro y los humedales de Cataluña, Valencia, Murcia y Baleares). Dado el carácter estacional de la enfermedad, que coincide con la época de actividad del mosquito, el plan se activa desde los meses de final de primavera/verano hasta finales de otoño. La vigilancia de mosquitos se sustenta en la identificación de mosquitos capturados mediante trampas para ver la distribución y época de actividad de las especies competentes, así como el análisis por PCR de la presencia del VNO (7,8). La vigilancia epidemiológica activa en humanos se inicia cuando se detecta circulación viral en animales y/o en vectores. En las zonas donde ya se hayan detectado casos humanos en años previos, se ponen en marcha la vigilancia al inicio de cada temporada de actividad del vector (9).

Desde el inicio de las actividades de vigilancia cada año se han notificado brotes en explotaciones equinas, sobre todo en la cuenca del Guadalquivir, pero también en Extremadura, Castilla-La Mancha, Castilla y León y Cataluña. En 2010 se detectaron en los municipios de Chiclana de la Frontera y Benalup-Casas Viejas los dos primeros casos humanos. En 2016, el Ministerio de Agricultura y Pesca, Alimentación y Medio Ambiente (MAPAMA) notificó más de 70 focos de VNO en explotaciones equinas de Andalucía, Extremadura y Castilla y León. Ese año se identificaron tres casos humanos con encefalitis por VNO en personas que visitaron o residían en Puebla del Río y Coria del Río. Hasta el momento, todos los VNO detectados en animales eran del linaje 1. En 2017,

en el contexto de la vigilancia pasiva de aves, se detectó por primera vez VNO linaje 2 en un azor en un municipio de Lleida (10). La cepa detectada resultó similar a las detectadas previamente en los brotes humanos y equinos de Grecia, Austria e Italia. Este hallazgo, provocó la activación de una alerta de Salud pública en Cataluña que motivó la realización de una seroencuesta en un radio de 10 km y 30 km alrededor de la zona donde se encontró el azor positivo (comarca de Segriá). Se realizaron serologías a gallinas y caballos, que una vez corregidas por la neutralización, resultaron positivas 0,3 y 5% en la primera encuesta y 0,2 y 15,8% en la segunda, de forma respectiva. También se estudiaron más de 200 muestras de donantes en la zona resultando todas negativas. De este modo se demostró la circulación de VNO en la zona, sin que pudiera determinarse si esta circulación correspondía a linaje 1 o 2, no habiéndose detectado más casos de enfermedad por VNO ni en aves ni en équidos ni en humanos hasta la detección en la misma comarca de un nuevo azor afectado por este linaje en septiembre de 2020 (2,10).

Durante los años 2017 a 2019, la actividad del VNO fue en descenso, con muy pocas notificaciones de focos equinos y ningún caso humano.

Evaluación del riesgo para España

El aumento de la incidencia de meningoencefalitis por VNO en España durante este verano no tiene precedentes en nuestro país. Los casos humanos y los focos en caballos detectados en 2020 se han producido durante el período de vigilancia epidemiológica activa de la enfermedad, en el que el clima y la actividad vectorial de los mosquitos implicados en la transmisión del VNO son los propicios. La circulación del VNO así como la existencia de vector competente transmisor estaban ya documentadas en las zonas afectadas. La población es en principio susceptible, aunque es posible que una parte de la población tenga algún tipo de protección por contacto previo con el virus, ya que la zona es endémica desde hace muchos años. Según la información de entomólogos trabajando en el terreno, esta temporada la actividad vectorial está siendo especialmente elevada en la zona de Puebla y Coria del Rio, con una abundante presencia de *Culex perexiguus* entorno a las zonas de cultivo del arroz pero también en los alrededores de zonas habitadas. En las zonas habitadas era frecuente la presencia de *Culex pipiens* que aprovechaba los imbornales y otras estructuras con agua para reproducirse debido a la falta de actuaciones para prevenir su reproducción. El final del verano de forma característica es de mayor riesgo debido a que las aves, fuente de alimentación preferida de los vectores, han iniciado ya sus migraciones, por lo que los mosquitos recurren al ser humano para su alimentación. Aunque las actividades de control vectorial y difusión de medidas de protección frente a picaduras de mosquito realizadas en la zona donde ya se han detectado casos, reducirán de forma drástica el riesgo de picaduras, no se puede descartar que aparezcan nuevos casos, ya que el periodo de incubación de la enfermedad es de hasta 21 días.

El riesgo de transmisión se considera moderado en los entornos donde se ha detectado el virus en animales y/o ya se han producido casos humanos, en esta temporada o en las previas, en especial el oeste de Andalucía en los entornos de las marismas del Guadalquivir y la comarca de la Janda en Cádiz, Extremadura y los humedales del Delta del Ebro. No se puede descartar que aparezcan nuevos casos aunque la transmisión es previsible que se reduzca de forma considerable tras las actividades de control vectorial y difusión de medidas de protección frente a picaduras de

mosquitos. La infección producida por el VNO en la mayor parte de los casos es asintomática o leve, pero puede causar enfermedad grave neuroinvasiva, como se ha podido observar en esta temporada. Aunque el sistema sanitario está adecuadamente preparado para realizar el tratamiento de sostén de estos casos, no hay un tratamiento específico para la enfermedad, lo que hace que el impacto pudiera ser alto.

En otros territorios, donde no se ha detectado nunca VNO en caballos, aves o mosquitos, y en los meses de invierno en toda España, el riesgo se considera muy bajo.

Conclusiones y recomendaciones

Conclusiones

El riesgo en conjunto, teniendo en cuenta la probabilidad de transmisión y el impacto de la enfermedad, es moderado en las zonas donde en esta temporada o en las previas se han detectado focos equinos, aves o mosquitos infectados y/o casos humanos, en especial en el oeste de Andalucía en los entornos de las marismas del Guadalquivir y la comarca de la Janda en Cádiz, Extremadura y los humedales del Delta del Ebro. Este riesgo se mantiene durante la temporada de actividad del vector, desde abril a noviembre, siendo mayor al final del verano y principios del otoño. En el resto del territorio español y entre los meses de diciembre y marzo, el riesgo es muy bajo.

Recomendaciones

- Abordar del problema sanitario a nivel nacional a través de un Plan de acción integral y multisectorial, intensificando algunas actividades en las zonas de mayor riesgo. Entre ellas:
- Reforzar la vigilancia epidemiológica y sistemas de alerta temprana. Se considera necesario realizar modificaciones al protocolo de vigilancia en humanos para actualizarlo según los requerimientos actuales y para la realización del diagnóstico de laboratorio. En el momento actual se conoce que la realización de la prueba de PCR en orina aumenta mucho la rentabilidad diagnóstica frente a la realización de la PCR en líquido cefalorraquídeo.
- Reforzar las actividades de vigilancia pasiva y activa del virus del Nilo occidental en caballos y aves. Identificar las áreas/hábitats con abundante presencia de vectores competentes y reforzar la vigilancia entomológica y ambiental del mosquito *Culex* en las zonas consideradas de riesgo.
- Instaurar vigilancia activa de casos de meningo-encefalitis linfocitaria en personas con residencia o estancia en las zonas de mayor riesgo. Para ello, es importante informar al sistema sanitario para que los clínicos aumenten su capacidad de sospecha.
- Realizar actividades de control vectorial en las zonas afectadas en el momento actual para reducir el riesgo y de forma periódica al inicio de cada temporada, para poder actuar sobre los estados larvarios.
- Realizar estudios virológicos para determinar si existen cambios en las características del virus

del Nilo occidental que condicionen una mayor virulencia o transmisibilidad.

- Informar a la población de los territorios donde hay circulación del virus, sobre las medidas de control vectorial peri doméstico y las medidas de protección individual, así como de la conveniencia de acudir a consulta médica en caso de tener síntomas compatibles.
- Se deben realizar actuaciones para garantizar la seguridad en las donaciones de hemoderivados, órganos, células o tejidos.

Referencias

1. Kaptoul D, Viladrich PF, Domingo C, Niubó J, Martínez-Yélamos S, De Ory F, et al. West Nile virus in Spain: report of the first diagnosed case (in Spain) in a human with aseptic meningitis. *Scand J Infect Dis.* 2007;39(1):70–71.
2. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Situación fiebre del nilo occidental en España (25.09.2020). [Internet]. 2020 sep. Disponible en: https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/noticiarasvefno25_09_2020_tcm30-543467.pdf
3. Nash D, Mostashari F, Fine A, Miller J, O’Leary D, Murray K, et al. The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *N Engl J Med.* 14 de junio de 2001;344(24):1807-14.
4. Bakonyi T, Ferenczi E, Erdélyi K, Kutasi O, Csörgő T, Seidel B, et al. Explosive spread of a neuroinvasive lineage 2 West Nile virus in Central Europe, 2008/2009. *Vet Microbiol.* 26 de julio de 2013;165(1-2):61-70.
5. Papa A, Bakonyi T, Xanthopoulou K, Vázquez A, Tenorio A, Nowotny N. Genetic characterization of West Nile virus lineage 2, Greece, 2010. *Emerg Infect Dis.* mayo de 2011;17(5):920–922.
6. Lozano A, Filipe AR. Anticuerpos frente a virus West Nile y otros virus transmitidos por artrópodos en la población del Delta del Ebro. *Rev Esp Salud Pública.* 1998;(72):245–250.
7. Ministerio de Agricultura A y MA. Plan de vigilancia de la encefalitis del Oeste del Nilo (West Nile) en España. 2012;
8. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Programa de Vigilancia de fiebre del Nilo occidental 2021 [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/programafiebredelnilooccidental202110092020_tcm30-437515.pdf
9. Red nacional de vigilancia epidemiológica. Protocolo de Vigilancia de la fiebre del Nilo occidental [Internet]. 2016 sep. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/FiebreNilo.aspx>
10. Busquets N, Laranjo-González M, Soler M, Nicolás O, Rivas R, Talavera S, et al. Detection of West Nile virus lineage 2 in North-Eastern Spain (Catalonia). *Transbound Emerg Dis.* marzo de 2019;66(2):617-21.