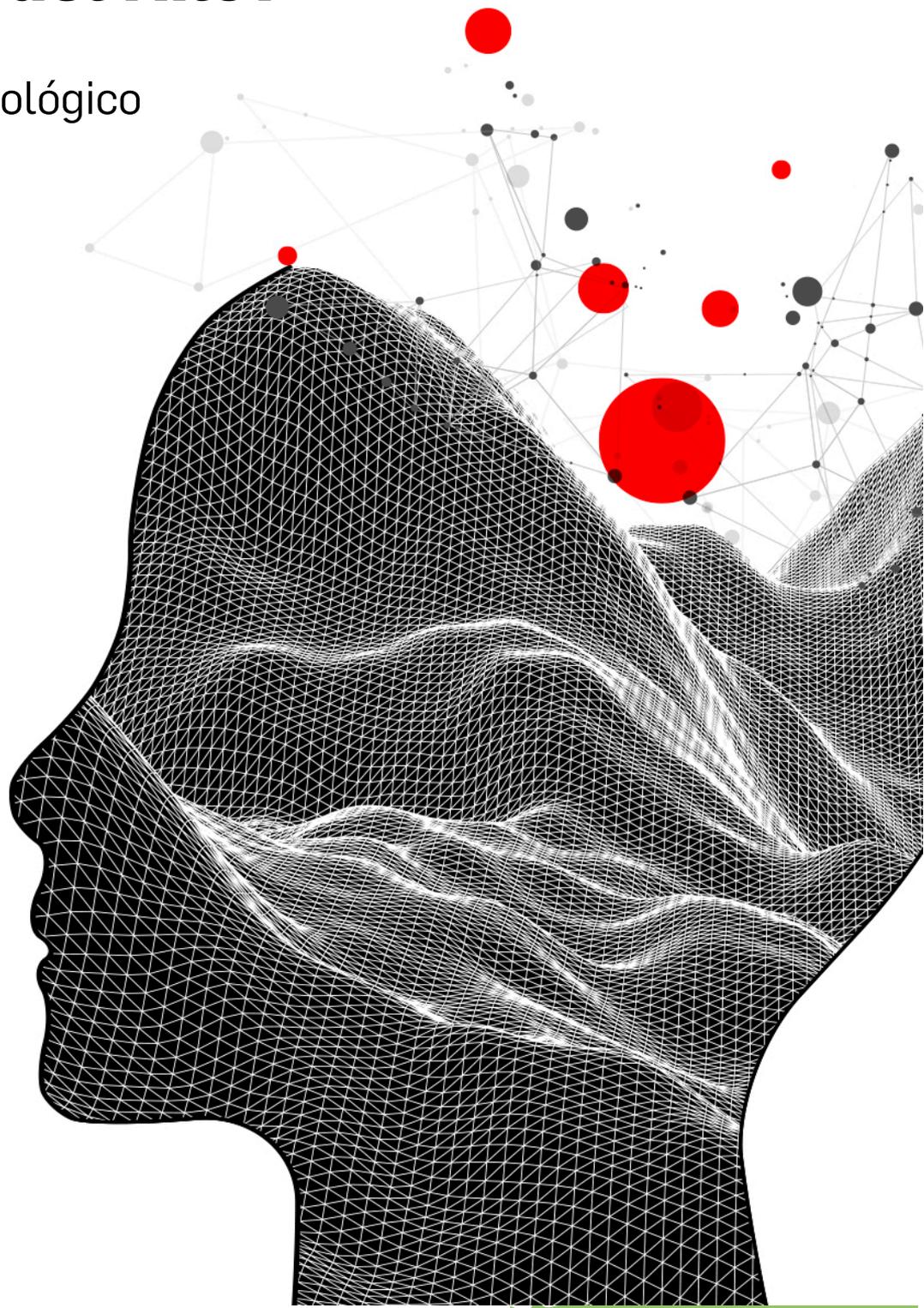


Encefalitis de origen viral: ¿qué se sabe del virus del Nilo?

Punto Farmacológico



SUMARIO

I. Justificación

II. Introducción: generalidades

III. Epidemiología y etiología de las encefalitis

IV. Meningoencefalitis por el virus del Nilo

- Ciclo, transmisión y patogénesis
- Presentación clínica de la infección: Fiebre del Nilo Occidental (FNO)
- Información epidemiológica
- Terapias y estrategias de prevención

V. El papel asistencial del farmacéutico

VI. Bibliografía

JUSTIFICACIÓN

Las encefalitis son un grupo de patologías de etiología diversa cuyo aspecto clínico común es la inflamación del parénquima cerebral asociada a determinados síntomas de disfunción neurológica, presentando una elevada morbimortalidad y secuelas neurológicas significativas que tienen un alto impacto en la calidad de vida a largo plazo. En los últimos años, ha habido un aumento considerable en la carga generada por este grupo de enfermedades: a nivel global, en las últimas tres décadas se ha experimentado un crecimiento en el número de casos de encefalitis del 12,5 %, llegando en 2019 a registrarse 1 444 720 nuevos casos. Por ello, y con el fin de incrementar la concienciación y aumentar la visibilidad sobre este grupo de enfermedades y sus consecuencias, desde el año 2013 se celebra anualmente cada día 22 de febrero el **Día Mundial de las Encefalitis**.

Etiológicamente, se estima que la mitad de las encefalitis son de naturaleza inmunomediada, mientras que la otra mitad son de naturaleza infecciosa, por invasión directa de un agente etiológico al SNC. Dentro de este último grupo, destacan los virus, predominando la encefalitis por Virus del Herpes Simple (VHS), de distribución global. Respecto a las encefalitis virales, cabe destacar que la migración de los reservorios de estas enfermedades y el movimiento de los vectores transmisores está cambiando el panorama de la distribución geográfica de los agentes causales. Es el caso del Virus del Nilo Occidental (en adelante, VNO), un virus neurotrópico de ARN, transmitido por mosquitos del género *Culex*, perteneciente a la familia *Flaviviridae*, que desde que se aisló originariamente en África en el año 1937 ha mutado y se ha expandido a nivel global, pasando a ser el arbovirus (virus transportado por artrópodos) más extendido del mundo.

El VNO presenta un ciclo enzoótico que afecta a las aves, pudiendo infectar también a los seres humanos y équidos, que serían hospedadores accidentales. La infección en seres humanos suele ser asintomática; solo entre un 20 % y un 40 % desarrollan enfermedad clínica, y en

unos pocos casos (< 1 %) la infección se manifiesta como una enfermedad neuroinvasiva, suponiendo el cuadro de encefalitis en un 55-60 % de estos casos. Los síntomas de la encefalitis por VNO varían desde un estado moderado y autolimitado de confusión hasta encefalopatía grave, coma y muerte, destacando como alteración neurológica los trastornos del movimiento. Cabe destacar que actualmente no se dispone de ningún tratamiento ni medicamento antiviral específico ni vacunas o profilaxis autorizadas para uso en humanos.

España presenta en la actualidad una situación endémica del VNO, considerándose una enfermedad emergente transmisible de declaración obligatoria. Desde la aparición del primer caso en seres humanos en nuestro país en 2007, tras la que se implantó el Plan de Vigilancia del VNO del Ministerio de Sanidad, el número de casos y su distribución geográfica ha ido oscilando, habiéndose notificado en el año 2024 158 nuevos casos en distintas zonas de Andalucía, Extremadura, Cataluña y Valencia, estableciéndose el riesgo para la próxima temporada como moderado o bajo.

Por su impacto en la Salud Pública, el control de la transmisión del VNO se revela como fundamental en España. En este sentido, las estrategias de prevención, entre las que se incluye la educación sanitaria, la vigilancia epidemiológica y zoonótica (activa y pasiva) y el control de los brotes son indispensables ante la ausencia de un tratamiento o profilaxis específica.

El Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos desea sumarse a la conmemoración de este Día Mundial con la publicación de este informe en el que se revisa la sintomatología común a este grupo de enfermedades, así como su epidemiología, etiología y creciente importancia, con un enfoque especial hacia las encefalitis de origen viral, específicamente las producidas por el VNO, por su candente actualidad y relevancia en el territorio español, describiendo el impacto de la enfermedad y las estrategias preventivas y sistemas de vigilancia que se han implementado.

INTRODUCCIÓN: GENERALIDADES

Las **encefalitis** se definen como un grupo de enfermedades que se caracterizan por la inflamación del parénquima cerebral junto con la aparición de un conjunto de síntomas de disfunción neurológica, que se pueden deber a un agente infeccioso o a un proceso autoinmune, ya sea de naturaleza postinfecciosa, paraneoplásica o idiopática.

En términos generales, las encefalitis suelen cursar con una combinación de fiebre y alteraciones en el comportamiento o la personalidad, cognitivos o de la conciencia. También pueden aparecer alteraciones neurológicas locales tales como crisis epilépticas, inestabilidad y alteraciones del movimiento. Incluso pueden presentarse con síntomas no específicos, hecho que unido a sus diversas etiologías ocasiona ciertas dificultades a la hora de manejar esta enfermedad neurológica (Venkatesan *et al.*, 2013).

La inflamación puede venir causada por distintos factores, distinguiéndose entre **encefalitis infecciosas**, si la inflamación se debe a la infección directa del parénquima cerebral por un agente infeccioso (ya sea vírico o bacteriano); **encefalomielitis agudas diseminadas** (ADEM, por sus siglas en inglés), si la inflamación surge como consecuencia de un proceso inmunomediado **postinfeccioso**; y **encefalitis autoinmunes**, en las que intervienen anticuerpos que se dirigen a proteínas que participan en las sinapsis y a proteínas presentes en las membranas neuronales (Nissen *et al.*, 2020).

Por la naturaleza de esta patología y su diversidad etiológica, el *gold standard* a la hora de diagnosticar un caso de encefalitis es la examinación patológica y pruebas sobre el parénquima cerebral. Sin embargo, debido a la potencial morbilidad y a la invasividad de los procedimientos neuroquirúrgicos, este tipo de pruebas no suelen realizarse *premortem*. Es por ello que, tradicionalmente, ante la

ausencia de confirmación patológica, las encefalitis se han definido según su presentación clínica y otros hallazgos de pruebas de laboratorio, electroencefalográficas y de neuroimagen, generándose a lo largo de los años controversias en los criterios necesarios para la definición de un caso.

A esta complejidad en la definición de caso se une también la posibilidad no desdeñable de una presentación híbrida de la enfermedad en la que, además de verse afectado el parénquima cerebral, también se pueden ver afectadas las meninges: es el caso de las meningoencefalitis o, menos comúnmente, las encefalomiELITIS.

Adicionalmente, en los últimos años ha habido un aumento considerable en la importancia de este grupo de enfermedades, debido probablemente al impacto del cambio climático en los vectores causantes de las encefalitis infecciosas, el incremento del uso de los agentes inmunosupresores y biológicos, y el aumento de la identificación de los anticuerpos asociados a las encefalitis autoinmunes. Los efectos del virus del Zika, el SARS-COV-2 y la infección de la viruela del mono a nivel cerebral, causantes también de encefalitis, han enfatizado más si cabe la importancia de este grupo de enfermedades (Granerod *et al.*, 2023).

Por todo ello, es fundamental establecer un criterio diagnóstico y fijar un estándar clínico de definición de caso de cara a optimizar el tratamiento y manejo de estos pacientes ante los primeros signos y síntomas. Con tal fin se establecieron los criterios del Consorcio Internacional de Encefalitis en el año 2013, en la actualidad ampliamente implantados en la práctica clínica, que se elaboraron intencionalmente para ser independientes del diagnóstico etiológico subyacente y permitir un diagnóstico diferencial de otras patologías (Tabla 1) (Bloch *et al.*, 2023).

Tabla 1. Criterios diagnósticos para la definición de encefalitis o encefalopatías de potencial etiología infecciosa o autoinmune. Adaptada de (Venkatesan *et al.*, 2013).

Criterio principal (necesario)
Pacientes que requieren atención médica con alteración del estado mental (definido como reducción o alteración del nivel de conciencia, letargia o cambios en la personalidad) de más de 24 horas de duración y sin alternativa causal identificada.
Criterio secundario (2 necesarios para encefalitis posible y 3 necesarios para encefalitis probable o confirmada)
Fiebre documentada $\geq 38^{\circ}\text{C}$ en las 72 horas antes o después de la presentación
Crisis epilépticas generalizadas o parciales que no son completamente atribuibles a un desorden epiléptico previo: <ul style="list-style-type: none"> Estas crisis también pueden ser subclínicas, ocasionando alteración sensorial en el paciente.
Recuento de linfocitos en líquido cefalorraquídeo $\geq 5/\text{mm}^3$
Anomalías del parénquima cerebral observadas por neuroimagen que son nuevas respecto a estudios previos o se presentan de forma aguda. <ul style="list-style-type: none"> La resonancia magnética es la técnica de elección para la evaluación de pacientes con sospecha de encefalitis. La localización de la inflamación puede guiar al diagnóstico subyacente, siendo características determinadas zonas del parénquima para agentes patógenos específicos (por ejemplo, el lóbulo temporal para herpes simple) o fenómenos autoinmunes (desmielinización en ADEM).
Anomalías en el electroencefalograma consistentes con la presentación de encefalitis y no atribuibles a otras causas: <ul style="list-style-type: none"> Desde lentificación generalizada y no específica de las ondas hasta patrones que sugieren etiología específica (por ejemplo: complejos de ondas agudas repetitivas sobre los lóbulos temporales o descargas epileptiformes periódicas lateralizantes en virus del herpes simple 1).
ADEM: encefalomiелitis agudas diseminadas.

Las encefalitis presentan una **elevada morbimortalidad**, en consonancia con otras lesiones cerebrales adquiridas, con secuelas neurológicas significativas que tienen impacto en la calidad de vida a largo plazo y en el estatus socioeconómico de los pacientes que las han padecido.

Existen estudios que demuestran que tanto niños como adultos sufren **secuelas** importantes a largo plazo. En el caso de los niños, los resultados muestran secuelas en el neurodesarrollo que incluyen retraso en el desarrollo cognitivo, comportamientos anómalos, déficit intelectual y daños motores en casi la mitad de los

supervivientes (Khandaker *et al.*, 2016). En el caso de los adultos, entre el 26 % y el 62 % presentan secuelas importantes, como epilepsia, problemas en la memoria, comportamientos inapropiados y pérdida de las dotes sociales, cansancio o alteraciones del sueño, cambios en la personalidad, problemas cognitivos y sensoriales y otros problemas en las funciones del día a día (Granerod *et al.*, 2023).

Además, se estima que las encefalitis están asociadas a una carga elevada de años de vida

ajustados por discapacidad (DALYs¹, por sus siglas en inglés): a nivel global, en el año 2019 se estimó una carga de 4,8 millones de DALYs, como consecuencia, fundamentalmente, de las secuelas neurológicas que ocasionan. Estas no solo afectan al paciente, sino también a los familiares y comunidades, suponiendo un importante reto en términos de salud pública. La asistencia a estos pacientes requiere una inversión elevada de tiempo por parte del cuidador y en algunos casos esta circunstancia aumenta el riesgo de depresión y de empeoramiento de la salud física.

Por otro lado, existen condicionantes socioeconómicos que se asocian a la prevalencia y carga de las encefalitis. De hecho, su distribución a nivel mundial no es equitativa, siendo especialmente predominantes en los países de rentas bajas o medias, donde los recursos son limitados y es común una carencia de métodos diagnósticos precisos, de programas de vacunación o vigilancia, y un acceso limitado a

tratamientos esenciales o servicios especializados de neurología. Es preciso subrayar que muchos tipos de encefalitis pueden prevenirse mediante la vacunación o serían fácilmente manejables con un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado.

Estamos, por lo tanto, ante un grupo de enfermedades que supone una elevada carga sanitaria y socioeconómica a nivel global, y que, por su etiopatogenia, requiere de perspectivas y políticas globales y de salud pública para avanzar en su manejo. Por ello, en mayo de 2022, la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha incluido la encefalitis en su *plan de acción mundial intersectorial sobre la epilepsia y otros trastornos neurológicos 2022-2031*, con el fin de paliar las disparidades en el acceso a su prevención, diagnóstico y tratamiento, con iniciativas como el control vectorial, la vacunación, y programas relativos a zonas endémicas de ciertos patógenos causantes (OMS, 2023).

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA DE LAS ENCEFALITIS

EPIDEMIOLOGÍA

Según se ha indicado previamente, las encefalitis son un problema de salud global en el que, sin embargo, la etiología y epidemiología varían según la localización geográfica, la estación del año, el clima, la edad, las mutaciones genéticas de determinados virus y el estado inmunitario del paciente a lo largo del tiempo.

Pese a esa heterogeneidad, existen datos a grandes rasgos sobre el incremento de la incidencia de casos a nivel global, evidenciándose un crecimiento en el número de casos en las últimas tres décadas del 12,5 %, habiéndose registrado en los años 90 la cifra de 1 284 160 nuevos casos y aumentando posteriormente hasta los 1 444 720 nuevos casos registrados en 2019.

Respecto a la **mortalidad**, en cambio, el número de fallecimientos por encefalitis se ha reducido en este periodo, de 117 800 muertes registradas por encefalitis en 1990 hasta 89 900 registradas en 2019. Datos más recientes publicados por la OMS en el año 2021 que analizan la mortalidad en todas las edades debidas a encefalitis fijan la cifra de muertes en 80 286, esto es, una tasa de mortalidad de 1,01/100 000 personas. En el caso de Europa, esta tasa supone 0,30 muertes por cada 100 000 habitantes.

En cuanto a otros parámetros, la tasa de incidencia estandarizada por edad² y la de mortalidad estandarizada por edad han disminuido de 23,17 y 2,18 hasta 19,33 y 1,19,

¹ Los años de vida ajustados por discapacidad son una medida de carga de la enfermedad global que se expresa como el número de años perdidos debido a enfermedad, discapacidad o muerte prematura. Fue desarrollado en la década de 1990 como una forma de comparar la salud en general y la esperanza de vida de los diferentes países, que permite evaluar el impacto en la salud pública. Los DALYs se calculan al combinar las medidas de esperanza de vida y la calidad de vida ajustada

durante una enfermedad o discapacidad grave para una población.

² Las tasas estandarizadas por edad se suelen utilizar para comparar las tasas de distintos países sin que estas se vean afectadas por la diferencia en la distribución por edades de un país a otro. Sin la estandarización por edad sería poco claro si la diferencia entre las tasas se debe a las diferencias en la distribución por edad o si es resultado de otros factores.

respectivamente, por cada 100 000 personas-año en las últimas 3 décadas. También se ha observado una reducción del 43,40 % en término de DALYs: se cuantificaron 4,80 millones de DALYs en 2019 respecto a los 8,48 que se registraron en 1990.

Cabe destacar que estas cifras presentan ciertas limitaciones, tales como la diversidad en la

ETIOLOGÍA

En la aparición de la inflamación pueden concurrir diversos factores, distinguiéndose entre: **encefalitis infecciosas**, cuando la inflamación se debe a la infección directa del parénquima cerebral por un agente infeccioso (ya sea vírico o bacteriano); **encefalomielitis agudas diseminadas** (ADEM, por sus siglas en inglés), cuando la inflamación surge como consecuencia de un proceso inmunomediado **post-infeccioso**; y **encefalitis autoinmunes**, en las que intervienen anticuerpos que se dirigen a proteínas que participan en las sinapsis y de la superficie neuronal.

Respecto a esta clasificación, se cree que aproximadamente la mitad de las encefalitis con causa identificada son inmunomediadas (Dubey *et al.*, 2018).

Encefalitis inmunomediadas

Las encefalitis inmunomediadas engloban, mayoritariamente, enfermedades desmielinizantes que afectan al cerebro (como la ADEM), encefalitis que se desarrollan en el contexto de patologías sistémicas autoinmunes (como el lupus eritematoso sistémico), en el contexto de una afección que responde a corticosteroides asociada a anticuerpos antitiroideos elevados (por ejemplo, la encefalopatía de Hashimoto³), o debidas a anticuerpos anti-neuronales.

Los avances en investigación en los últimos 15 años han permitido descubrir la causa de numerosas encefalitis debidas a anticuerpos dirigidos a moléculas neuronales de superficie. Las más comunes son la encefalitis por

calidad de las fuentes de los datos en los distintos países, la escasez de información respecto a las zonas especialmente subdesarrolladas y la limitación de ciertas regiones de realizar las pruebas diagnósticas tradicionales de la encefalitis. Actualmente, se considera que estas cifras están infraestimadas, pudiendo suponer esta entidad clínica una carga aún mayor (Wang *et al.*, 2022).

anticuerpos contra el receptor de NMDA (N-metil-D-aspartato) en la población pediátrica, y la encefalitis asociada a anticuerpos dirigidos contra la proteína 1 inactivada del glioma rica en leucina (LG11, por sus siglas en inglés) en adultos.

La **encefalomielitis aguda diseminada** (ADEM) es un trastorno desmielinizante inmunomediado del SNC que se da más comúnmente en la población pediátrica, especialmente en los primeros años de la infancia (entre los 3 y los 7 años), con una incidencia global de 0,2-0,4-1,25 casos por cada 100 000 niños anualmente⁴.

La ADEM suele aparecer tras un proceso infeccioso, presentándose en el 75 % de los casos un proceso febril infeccioso de las vías respiratorias superiores o del tracto gastrointestinal antes del inicio de los síntomas neurológicos (Encephalitis International, 2023). Sin embargo, su etiología aún no está del todo esclarecida: se considera un proceso autoinmune en el cual un estímulo ambiental dispara una respuesta inmunitaria exagerada y anómala en individuos genéticamente susceptibles. Como estímulo ambiental se han considerado las infecciones: se ha relacionado con numerosos patógenos, tales como el sarampión, la rubeola, la varicela, la gripe, el virus de Epstein-Barr, el virus del herpes simple (VHS), el enterovirus, el virus coxsackie, entre otros, y más recientemente, a partir de 2020, con el SARS-CoV-2. También respecto a su etiología es preciso mencionar que históricamente la contaminación de ciertas vacunas con tejido neuronal se asoció con un incremento de los

³ La encefalopatía de Hashimoto (EH) es una enfermedad rara que implica una función cerebral alterada (encefalopatía). Toma su nombre de su posible asociación con la tiroiditis de

Hashimoto, una enfermedad tiroidea autoinmune común, pero cuya causa exacta no se comprende completamente.

⁴ Información disponible en: <https://www.orpha.net/es/disease>.

casos de ADEM, pero la mayor parte de la evidencia disponible actualmente sugiere que no existe una asociación significativa entre la enfermedad y la inmunización previa.

Los síntomas neurológicos de la ADEM suelen presentarse a las 1-2 semanas tras la infección, y suelen incluir dolor de cabeza, vómitos, meningismo⁵ y alteraciones en el comportamiento o en el nivel de alerta. Según el grado de alteración neurológica, también pueden aparecer irritabilidad, confusión, somnolencia, letargia y estupor. La duración de la sintomatología oscila entre 2 y 4 semanas, en las que los pacientes pueden requerir hospitalización y, en casos severos, cuidados intensivos.

Las terapias actuales tienen como objetivo reducir la inflamación e incluyen corticoides intravenosos a altas dosis, transfusiones de plasma e inmunoglobulinas intravenosas, que generalmente llevan a una mejora clínica relevante. Los resultados a largo plazo de esta patología suelen ser favorables, pero algunos pacientes presentan una morbilidad significativa posterior que se relaciona con la gravedad de la enfermedad aguda, pudiendo manifestar secuelas neurocognitivas permanentes (Wang, 2021).

Encefalitis infecciosas: encefalitis virales

Hasta el año 2024 se han identificado a nivel global **más de 100 organismos diferentes** como agentes etiológicos de las encefalitis infecciosas. La causa más frecuente son los **virus**, aunque también existen encefalitis infecciosas bacterianas o fúngicas. Las infecciones virales primarias se caracterizan por la invasión patógena del SNC, que se podría confirmar mediante una examinación histológica de las neuronas, observando la inclusión de cuerpos de partículas virales mediante microscopía electrónica; además, los virus con frecuencia pueden cultivarse a partir del tejido cerebral. La batería de test diagnósticos cuando existe una sospecha de encefalitis viral incluye la extracción de líquido cefalorraquídeo y su cultivo, PCR y serología sobre los patógenos “sospechosos”; en muchos casos, no obstante, la

etiología viral no se confirma y se considera que estas encefalitis están infradiagnosticadas.

Las infecciones virales del SNC pueden causar meningitis, encefalitis o ambas, aunque, en general, cada tipo de virus es más propenso a causar un tipo de síndrome u otro. La principal diferencia entre las meningitis y las encefalitis es la función cerebral, que en el caso de las encefalitis se ve deteriorada, provocando alteraciones del estado mental, comportamiento, cambios en la personalidad o trastornos motores, como se ha expuesto previamente.

La distribución de los agentes virales más frecuentes para la encefalitis es heterogénea. Algunos de ellos presentan distribución mundial (como es el caso del herpes, los arbovirus –virus transmitidos por artrópodos– o la rubeola y el sarampión) y otros están delimitados geográficamente (son endémicos). Además, a nivel global el agente viral mayoritario causante de encefalitis también es distinto, dependiendo del índice sociodemográfico (Encephalitis International, 2023).

Centrando el foco sobre las **encefalitis virales de distribución global**, el agente etiológico más frecuente responsable de las encefalitis en los países industrializados es el **Virus del Herpes Simple (VHS)**.

En el año 2016 se publicó una revisión bibliográfica (Boucher *et al.*, 2016) que recogía los artículos publicados sobre la etiología de las encefalitis infecciosas entre los años 2000 y 2015, en el que se incluyeron un total de 25 estudios de países con climas tropicales y moderados. En dos de cada tres estudios (65 %), el VHS era el agente etiológico común más identificado. Los datos disponibles de ciertas zonas donde la capacidad diagnóstica está más restringida, como África, Centro-América y Sudamérica, fueron limitados, si bien investigaciones posteriores también identificaron el VHS como una importante causa de encefalitis en ciertos países de estas zonas. Otros hallazgos de la revisión fueron que el virus de la varicela zóster (VVZ) y los enterovirus (EV) también destacaban como causas “frecuentes” de

⁵ El término meningismo hace referencia a un conjunto de síntomas que imitan la meningitis, pero que no se asocian con una inflamación real de las meninges. Este cuadro clínico suele presentarse en enfermedades sistémicas, infecciones o

condiciones neurológicas subyacentes, y su identificación adecuada es fundamental para evitar diagnósticos erróneos y aplicar el tratamiento correspondiente.

encefalitis en Norteamérica, Europa, Asia y Australia/Nueva Zelanda. El VVZ se posiciona como la segunda causa más frecuente de encefalitis en los países industrializados, mientras que el EV71, que causa una encefalitis grave en el 3 % de los casos, ha sido responsable de epidemias en el sudeste asiático y el Pacífico desde 1997. Otras causas de encefalitis infecciosas de distribución global son otros herpesvirus (virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, herpesvirus humano 6), parotiditis, sarampión, rubeola, SARS-COV-2, VIH, virus de John Cunningham o virus de la coriomeningitis linfocítica.

Así pues, el **virus del herpes simple 1** se ha identificado como la causa principal de las encefalitis a nivel mundial. Afecta desproporcionadamente a adultos mayores, con una media de edad de 57 años, y, al contrario que otro tipo de virus, no presenta estacionalidad. Las encefalitis por VHS resultan mayoritariamente de la reactivación del virus latente y su diseminación al bulbo olfatorio o, menos frecuentemente, pueden ocurrir en el momento de la infección aguda. Las lesiones orolabiales están presentes en la minoría de los casos.

Clásicamente, este tipo de encefalitis cursan con la necrosis del lóbulo temporal, aunque los casos que no se ajustan a este perfil están incrementando. Además de las manifestaciones clínicas generales de las encefalitis que ya se han mencionado, los signos agudos (presentes en la primera semana de la infección) incluyen alteraciones de nervios craneales, disfasia, afasia o ataxia y hemiparesia, presentes junto con fiebre en más del 90 % de los pacientes; otros síntomas neurológicos minoritarios incluyen incontinencia fecal o urinaria, síndrome de Guillain-Barré o erupciones. Según avanza el curso de la enfermedad, pueden presentarse disminución de la comprensión, alteraciones de la memoria, pérdida del control emocional y parafasia.

El *gold standard* para establecer el diagnóstico, además de la batería de pruebas y signos de diagnóstico común de las encefalitis, es la detección del ADN del VHS en el líquido cefalorraquídeo mediante PCR. Esta prueba

presenta una elevada sensibilidad (98 %) y especificidad (99 %) y es positiva en etapas tempranas del curso de la enfermedad.

La terapia farmacológica incluye tratamiento empírico con aciclovir intravenoso (10 mg/kg cada 9 horas) con ajuste de dosis en insuficiencia renal, tan pronto como se tenga sospecha sobre el diagnóstico de encefalitis por VHS.

Consideración aparte merecen las **encefalitis virales limitadas geográficamente**, así denominadas por el hecho de que la distribución geográfica de sus agentes virales se encuentra limitada como consecuencia de su forma de transmisión (mediada por vectores o zoonótica). Esto se debe principalmente al rango ecológico de dichos vectores o de los reservorios, o porque existen ciertos comportamientos geográficos o culturales que ponen a los individuos en riesgo.

Los **arbovirus** (virus que se transmiten a través de los artrópodos, del inglés *arthropod-borne viruses*) suponen el principal componente de este grupo, siendo la mayor parte de infecciones en seres humanos asintomáticas: solo una pequeña proporción desemboca en una enfermedad neurológica.

Un ejemplo representativo de estas encefalitis es la encefalitis japonesa, una enfermedad zoonótica cuyo virus se transmite principalmente por los mosquitos de la especie *Culex*, normalmente en áreas agrícolas rurales –en especial, en cultivos de arroz de riego por inundación– en las que estos mosquitos se alimentan; tales ambientes son típicos de Asia y partes del oeste del Pacífico, donde el virus existe en un ciclo que se establece entre los mosquitos, los cerdos y los pájaros acuáticos, siendo los humanos el hospedador definitivo.

Otros ejemplos de estas encefalitis por arbovirus son la encefalitis centroeuropea o encefalitis transmitida por garrapatas (ETG) y la **encefalitis por el virus del Nilo Occidental**, que debido a su presencia y relevancia creciente como enfermedad emergente en los últimos años en España será el tema central del siguiente apartado.

MENINGOENCEFALITIS POR EL VIRUS DEL NILO

El **virus del Nilo Occidental** (en adelante, VNO) es un virus neurotrópico⁶, transmitido por mosquitos, que pertenece a la familia *Flaviviridae*, género *Orthoflavivirus*, y que forma parte del serocomplejo⁷ de las encefalitis japonesas.

Estructuralmente, se trata de viriones de aproximadamente 50 nm de diámetro y un genoma en forma de ARN monocatenario de 11 000 nucleótidos en un marco de lectura abierto de sentido positivo; presentan envuelta y una cápside icosaédrica (Figura 1).

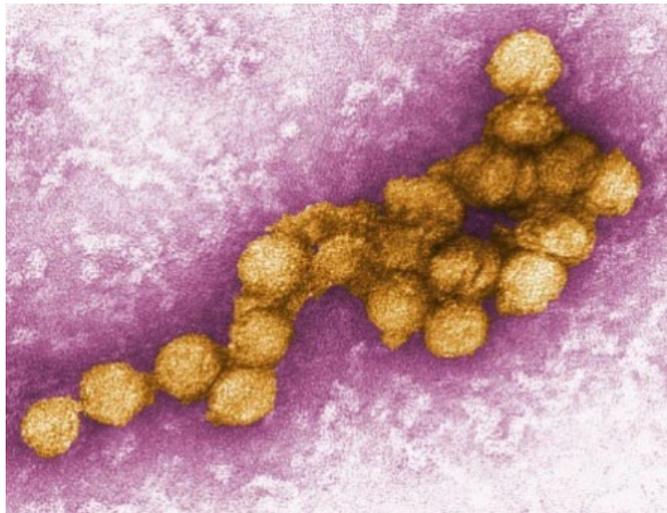


Figura 1. Imagen del VNO obtenida por microscopía de transmisión electrónica. Tomada de (CDC Public Health Image Library).

Durante la replicación viral, el ARN se traduce en una larga poliproteína que se escinde en tres proteínas estructurales (cápside, membrana y envoltura; C, M y E, respectivamente) y en 7 proteínas no estructurales (NS) (Figura

2). Las proteínas estructurales son responsables de la entrada y salida del virión de las células, mientras que las no estructurales se encargan del ensamblaje intracelular, la replicación y la inmunoevasión del virión.

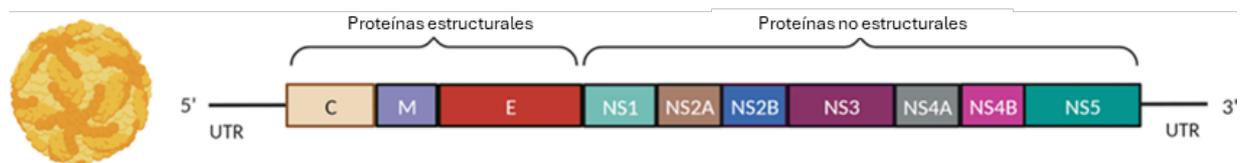


Figura 2. Estructura del ARN del virus del Nilo. Tomada de (Sewgobind *et al.*, 2023). UTR: Región no traducida.

El VNO es filogenéticamente diverso y se cree que existen hasta 8 linajes; no obstante, los linajes VNO-1 y VNO-2 son los más ampliamente distribuidos. VNO-1, a su vez, se divide en tres sublinajes que actualmente están en

expansión: el linaje VNO-1a (presente en África, Asia, América y Europa), el linaje 1b (Oceanía) y el 1c (India). VNO-2 surgió en 2004 en Europa, suponiendo este linaje un incremento en los casos autóctonos y

⁶ El término neurotrópico se utiliza en medicina para describir a agentes, sustancias o microorganismos que tienen afinidad por las células nerviosas o que pueden afectar específicamente al sistema nervioso.

⁷ Un serocomplejo se define como un subgrupo de serotipos de microorganismos que presentan antígenos comunes.

neuroinvasivos de encefalitis en humanos (Sewgobind *et al.*, 2023).

Ciclo, transmisión y patogénesis

En las zonas endémicas, el VNO se mantiene en un ciclo zoonótico entre aves y mosquitos. Las aves actúan como reservorios del VNO, amplificándolo sin padecer la mayoría de las especies la enfermedad clínica, por lo que contribuyen a su mantenimiento y difusión de forma silente. Las aves migratorias, además, pueden transportar el virus a largas distancias. El VNO es transmitido por algunas especies de mosquito del género *Culex*⁸ (Figura 3), que se alimentan de sangre de aves. También existe posibilidad de transmisión transovárica por la que el virus pasa a los huevos, que pueden eclosionar en la siguiente temporada, cuando las condiciones de temperatura y humedad sean adecuadas.

Los mosquitos hembra infectados pueden transmitir el VNO a través de la picadura tanto a humanos como a équidos, que son las especies de mamíferos más susceptibles a la enfermedad y se comportan como hospedadores



Figura 3. Hembra del mosquito del género *Culex*. Tomada de (CDC Public Health Image Library).

accidentales –también referidos como “hospedadores de fondo de saco”– puesto que la viremia es corta y de bajo nivel, insuficiente para que el virus se transmita de nuevo a los mosquitos (Figura 4).

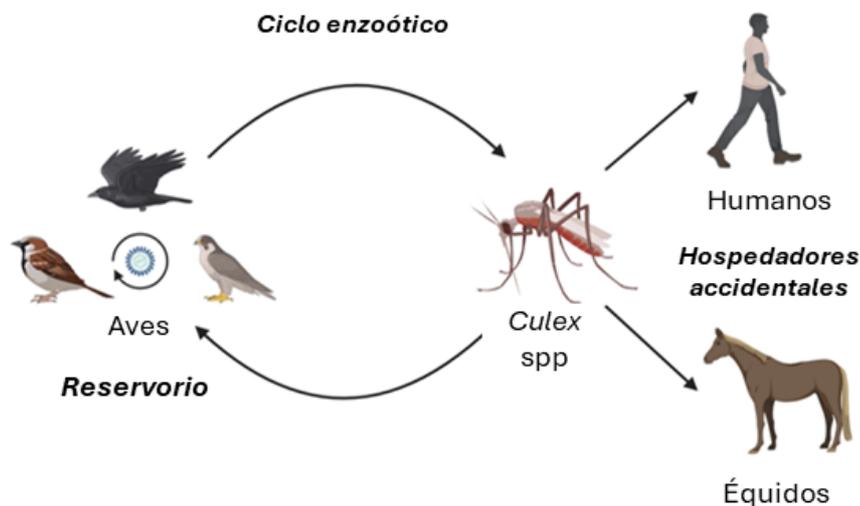


Figura 4. Ciclo de transmisión del Virus del Nilo Occidental. Adaptada de (Sewgobind *et al.*, 2023).

⁸ En España, el VNO es transmitido por los mosquitos *Culex pipiens* y *Culex modestus*, vectores competentes del VNO

ampliamente distribuidos en la península y por *Culex perexiguus*, en el suroeste peninsular.

La transmisión de persona a persona se considera muy poco frecuente y por lo general limitada a la transfusión de sangre y sus componentes o trasplante de órganos, por vía transplacentaria o por exposición accidental (autopsias, laboratorio) (Ministerio de Sanidad, 2023).

Respecto a la patogénesis en los seres humanos, se cree que la picadura del mosquito infecta los queratinocitos y las células de Langerhans, que migran a nódulos linfáticos regionales donde se produce la replicación inicial. Tras esta replicación, el VNO se distribuye a distintos órganos, tales como el riñón y el bazo, donde se produce una segunda replicación, presumiblemente en células epiteliales y macrófagos.

Dependiendo del nivel de viremia del VNO, este puede atravesar la barrera hematoencefálica, llegar al cerebro y causar entonces meningoencefalitis, de manera similar a la observada para otros virus neurotrópicos como el virus de Saint-Louis. Según se ha sugerido, la glicoproteína de la envuelta (E) es la principalmente implicada en la neuroinvasividad; en concreto, el dominio 3 de esa proteína, que constituye el dominio de unión a los receptores.

Los mecanismos propuestos para la entrada en el SNC son:

- Infección por transporte pasivo a través del endotelio o los plexos coroidales de células epiteliales.
- Infección de neuronas olfatorias y distribución al bulbo olfatorio.
- Mecanismo de “caballo de Troya”, en el que las células inmunitarias infectadas transportan al virus al SNC.
- Transporte retrógrado desde neuronas infectadas periféricas.

En los seres humanos, el VNO se detecta con mayor frecuencia en las neuronas de la corteza cerebral, el tálamo, el tronco encefálico, los ganglios basales, el cerebelo y la médula espinal (principalmente en el asta anterior) y, en algunos casos, se ha detectado la infección en

el bulbo olfatorio y el hipocampo (**Figura 5**). La aparición simultánea del virus en distintos lugares del cerebro y la médula espinal sugiere que la propagación a través de la sangre es una más que posible entrada del virus en el SNC. Adicionalmente, en el análisis histológico de muestras cerebrales de pacientes que han fallecido por esta causa, se han observado pruebas de gliosis, lo que indicaría la participación de las células microgliales y los astrocitos durante la infección por VNO.

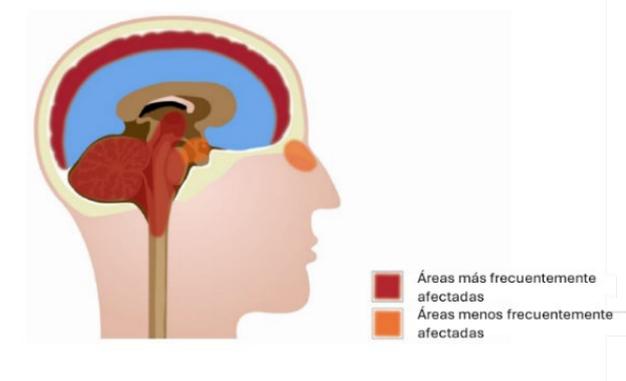


Figura 5. Frecuencia de las infecciones de distintas áreas del cerebro humano por el VNO. Adaptada de (Lim *et al.*, 2011).

Respecto a los mecanismos de muerte neuronal, existen numerosos estudios que evidencian que la infección por VNO induce la apoptosis dependiente de replicación, y se cree que esta apoptosis inducida por el virus contribuye a la muerte neuronal. Más específicamente, se ha puesto de manifiesto que la muerte celular de las neuronas infectadas por VNO acontece por la vía de las caspasas: es caspasa-3 dependiente.

Sin embargo, el daño neurológico también presenta un componente inmunológico, principal responsable de la inflamación en la encefalitis. Aunque no se conoce con exactitud qué peso tiene la respuesta inmunitaria frente al daño neuronal por la infección propia del virus, se sabe que la infección provoca la inducción de distintas citocinas y quimiocinas que promueven la invasión leucocitaria del SNC y la neuroinflamación (Lim *et al.*, 2011; Luo *et al.*, 2018).

Presentación clínica de la infección: Fiebre del Nilo Occidental (FNO)

La mayoría de las infecciones por el VNO en los seres humanos son asintomáticas; solo entre un 20 % y un 40 % desarrollan enfermedad clínica, y en unos pocos casos (< 1 %) la infección se manifiesta como una enfermedad neuroinvasiva.

El periodo de incubación es de 3-15 días, aunque puede extenderse hasta 21. El cuadro clínico más habitual es un síndrome pseudogripal con síntomas inespecíficos, como fiebre, mialgia, fatiga, malestar general, náuseas y vómitos, de entre 2 y 5 días de duración. El pico de viremia aparece a los 4-8 días post-infección y es de corta duración y bajo nivel. 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 %).
- Parálisis flácida aguda (5-10 %).

Las meningitis por VNO suelen ser más frecuentes en las poblaciones jóvenes o de corta edad mientras que las encefalitis se manifiestan más típicamente en personas ancianas o individuos con déficits inmunitarios (Ministerio de Sanidad, 2025).

Las **meningitis** se manifiestan con síntomas indistinguibles de otras meningitis virales, tales como fiebre, dolor de cabeza y signos patognómicos de la meningitis, como rigidez de nuca y signo de Kernig y/o Brudzinski, fotofobia y fonofobia. El examen del LCR se caracteriza por pleocitosis (elevación de leucocitos) moderada, de generalmente menos de 500 células/mm³, con predominancia de neutrófilos si la muestra se toma al inicio de los síntomas, al contrario que otras meningitis virales.

La sintomatología de las **encefalitis** varía desde un estado moderado y autolimitado de confusión hasta encefalopatía grave, coma y muerte, aunque esta última es más común en pacientes adultos de más de 55 años de edad y personas inmunocomprometidas. Los síndromes neurológicos más ampliamente descritos

están relacionados con desórdenes extrapiramidales, como temblor y mioclonías (en las extremidades superiores o manos), síntomas de parkinsonismo (bradicinesia, hipomimia e inestabilidad postural), inestabilidad y trastornos de la marcha. La manifestación de estos trastornos del movimiento suele ser previa a los cambios en el estado mental y probablemente debida al neurotropismo específico del VNO por las estructuras extrapiramidales, que incluyen la *sustancia nigra*, los ganglios basales, el tálamo y el cerebelo; esa correlación clínico-patológica se puede observar en las imágenes de resonancia magnética, aunque no siempre están presentes.

Los resultados del electroencefalograma suelen presentar enlentecimiento general de las ondas, anteriores o temporales, y ondas trifásicas pronunciadas. Las crisis convulsivas parecen ser inusuales en el VNO, estando presentes únicamente en el 3-6 % de los pacientes con encefalitis. Respecto a los resultados de las pruebas de laboratorio de LCR, son muy parecidas a las observadas en las meningitis, con un recuento de leucocitos moderadamente elevado (estudios con una amplia muestra de pacientes sugiere una media de 227 células/mm³), proteínas séricas elevadas y niveles normales de glucosa (Sejvar, 2014).

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de estos cuadros se encuentran la edad avanzada, la historia de trasplante de órgano sólido, diabetes, hipertensión y otras patologías que producen déficit o trastornos de la inmunidad. De hecho, hay evidencia en modelos animales que apunta como actores clave en el control de la infección el sistema del complemento, los linfocitos B y T y algunas quimiocinas y citocinas, que controlan la replicación viral y podrían limitar la carga en sangre y evitar su paso al SNC (Netland *et al.*, 2013).

Aproximadamente un 10 % de las formas neurológicas pueden ser mortales. Además, existe riesgo del 30-60 % de secuelas entre los supervivientes de la infección durante meses o incluso de por vida.

En España, existe un *Protocolo para la vigilancia de la fiebre del Nilo Occidental de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica* (RENAVE) en el que se establecen los criterios diagnósticos para establecer un caso. Además,

la Fiebre del Nilo Occidental, por ser una enfermedad emergente se considera una **enfermedad de declaración obligatoria**, sujeta a un seguimiento adicional. Según este protocolo, actualizado en 2020 (ISCIII, 2020) y

actualmente vigente, se establecen cuatro clases de casos: confirmado, sospechoso, probable e importado, en base a criterios clínicos, de laboratorio o epidemiológicos (Tabla 2).

Tabla 2. Criterios clínicos, de laboratorio y epidemiológicos para la categorización de los casos de VNO.

Criterio clínico	Criterio de laboratorio ¹	Criterio epidemiológico
Persona con al menos uno de los signos o síntomas siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Encefalitis. • Meningitis. • Parálisis flácida aguda. • Síndrome de Guillain-Barré. Con o sin: Fiebre > 38,5 °C.	Criterios de caso confirmado: Al menos uno de los cuatro siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Aislamiento del virus a partir de muestra clínica. • Detección de ácido nucleico viral en muestra clínica. • Detección de anticuerpos específicos (IgM) en LCR. • Valores elevados en suero de anticuerpos IgM específicos. Junto con: <ul style="list-style-type: none"> • Detección de anticuerpos específicos IgG y confirmación por neutralización. Criterio de caso probable: <ul style="list-style-type: none"> • Detección de anticuerpos IgM específicos en suero. 	Al menos una de las dos relaciones epidemiológicas siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Antecedente de residir o haber visitado zonas en las que se haya detectado circulación de VNO o de haber estado expuesto a picaduras de mosquito en dichas zonas. • Transmisión de persona a persona: transmisión vertical (recién nacido de madre con infección activa); antecedente de transfusión sanguínea o por trasplante, en ausencia de otro mecanismo de transmisión.

¹ Los resultados de laboratorio se interpretarán según el estado vacunal frente a flavivirus: virus de la encefalitis japonesa, fiebre amarilla y encefalitis transmitida por garrapatas. Se envían al laboratorio de referencia del Centro Nacional de Microbiología (CNM-ISCIII) muestras de líquido cefalorraquídeo, sangre y orina para la confirmación del diagnóstico y la caracterización del virus detectado.

Información epidemiológica

El virus se aisló por primera vez en el año 1937 en una mujer del distrito del Nilo Occidental en Uganda, hecho al que debe su nombre. Sin embargo, las primeras muestras de que esta infección originaba encefalitis en los seres humanos datan de los brotes en Israel en 1957 y Francia en los años 60. Desde su origen africano, este virus se ha expandido y mutado, hasta encontrarse en la actualidad ampliamente distribuido por la mayor parte del mundo, afectando a África, Asia, Europa, gran parte de América y parte de Oceanía, y siendo

considerado el arbovirus más extendido del mundo (Ministerio de Sanidad, 2023).

En las regiones templadas y subtropicales, la mayoría de las infecciones se presentan en verano o principios de otoño. Desde los años noventa del siglo pasado, la incidencia más elevada de enfermedad neuroinvasiva por el VNO se ha registrado en América del Norte, Europa y Oriente Medio, erigiéndose como un problema de salud pública. En 1999 se detectaron en Nueva York 59 casos, que requirieron hospitalización con clínica de encefalitis. 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 del virus está distribuido ampliamente por todos los continentes y es el que circulaba en Europa hasta que en 2004 se identificó el linaje tipo 2 del virus en Hungría (previamente solo se había aislado en África subsahariana y Madagascar), causando gran incidencia en aves, caballos y humanos en Austria y Hungría en 2008. En 2010, en Grecia, 197 personas desarrollaron enfermedad neuroinvasiva debido al linaje 2 del VNO, causando 35 muertes; en ese brote se detectó una mutación genética asociada a una mayor virulencia. En la actualidad, el linaje 2 es responsable de la mayoría de los casos en humanos en Europa.

En nuestro país, la presencia de VNO se conoce de forma retrospectiva desde finales de la década de 1990, a partir de 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 realizados en población del Delta del Ebro. El primer caso humano en España se publicó en 2007, en una persona que había estado de vacaciones en Valverde de Leganés, provincia de Badajoz, sudoeste de España, en 2004.

Desde el inicio de las actividades de vigilancia del VNO en 2007, 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, Cataluña y, por primera vez en 2020, en la Comunidad Valenciana. En 2010 se detectaron en los municipios de Chiclana de la Frontera y Benalup-Casas Viejas otros dos casos humanos. 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.

Entre los años 2017 y 2019, la actividad del VNO fue en descenso, con muy pocas notificaciones de focos equinos y ningún caso humano. En el año 2020 se detectó un aumento marcado de la incidencia en nuestro país: 77

casos humanos (56 en Sevilla, 15 en Cádiz, 6 en Badajoz). De ellos, el 97 % cursaron con meningoencefalitis y 8 pacientes fallecieron. Las fechas de inicio de síntomas estuvieron comprendidas entre el 12 de junio y el 23 de septiembre, comenzando con una agrupación de 5 casos identificada el 6 de agosto en municipios de la provincia de Sevilla, en una zona de marisma del río Guadalquivir próxima a arrozales.

En las temporadas 2021-2022 el número de casos fue menor, con un total de 6 y 4 casos humanos autóctonos, respectivamente, todos ellos con clínica de meningoencefalitis. Los de la temporada 2021 tuvieron lugar en la provincia de Sevilla y, los de 2022, en las provincias de Cádiz, Tarragona y Córdoba. Todos los casos tuvieron confirmación diagnóstica, presentaron clínica neurológica y fueron hospitalizados. Uno de los casos de 2021 con comorbilidad previa grave falleció.

Durante la temporada 2023 se registraron 21 casos de FNO, 19 de ellos autóctonos; de ellos, 8 casos se registraron por primera vez en las provincias de Cáceres (n= 4), Huelva, Valencia, Barcelona y Toledo (Ministerio de Sanidad, 2024).

Durante el año 2024, se han notificado 158 casos humanos autóctonos de FNO (142 confirmados y 16 probables), detectándose estos en Andalucía (118), Extremadura (39) y Castilla-La Mancha (1). El 84,4 % presentaron enfermedad neuroinvasiva y de estos, 20 fallecieron, estableciendo la tasa de letalidad de los casos sintomáticos en el 13 %. Seis de los casos se detectaron mediante cribados de sangre en donantes asintomáticos. La detección de casos humanos de FNO en Andalucía se adelantó con respecto a otros años, detectándose un primer caso en el mes de marzo, con un inicio unas semanas antes de lo habitual. Esta Comunidad ha experimentado en 2024 un incremento muy importante de casos respecto a las temporadas previas, verificándose expansión de su distribución a las provincias de Málaga y Jaén. Además, por segundo año consecutivo, se han identificado casos en Extremadura, que también ha registrado un aumento de casos muy notable (Ministerio de Sanidad, 2025).

Terapias y estrategias de prevención

Actualmente, no se dispone de ningún tratamiento ni medicamento antiviral específico ni vacunas o profilaxis autorizadas para uso en humanos. En los pacientes que lo requieran, el tratamiento suele ser sintomático y de soporte, y se realiza seguimiento de las posibles complicaciones.

Se están investigando tratamientos experimentales que incluyen la aplicación de interferón (IFN) α -2b, ribavirina, plasma hiperinmune intravenoso, inmunoglobulinas purificadas, anticuerpos monoclonales neutralizantes específicos del virus del Nilo Occidental (dirigidos a la proteína E), corticoides y oligómeros anti sentido. Sin embargo, la mayoría de los datos publicados se refieren a informes de casos o series de casos que describen el uso de estos medicamentos con diversas dosis en diferentes momentos de administración y poblaciones de pacientes.

El uso de corticoides, sobre el que existe más evidencia, aún sigue siendo controvertido. En un estudio observacional, multicéntrico, retrospectivo, realizado en pacientes con un diagnóstico confirmado de infección por VNO neuroinvasiva, en el que se analizaron los resultados de 65 pacientes, la administración a 33 pacientes de corticosteroides (dexametasona en 21 pacientes, prednisona en 8 y metilprednisolona en 4), con una media de 13,6 mg al día de dosis expresada en dexametasona, no demostró una diferencia significativa en el grupo de tratamiento de la mortalidad intrahospitalaria (4 fallecidos en cada grupo) o las secuelas neurológicas respecto al tratamiento estándar de mantenimiento (Colaneri *et al.*, 2023).

También existen ensayos clínicos controlados, pero que no han mostrado beneficio relevante o carecían de potencia estadística suficiente.

Por tanto, se necesitan ensayos clínicos más amplios, prospectivos y controlados que permitan evaluar la eficacia y el impacto de factores como la dosificación, el momento de administración y las poblaciones de pacientes que podrían beneficiarse (CDC, 2024).

Actualmente, ante un caso de enfermedad neuroinvasiva, el tratamiento estándar de soporte suele incluir líquidos intravenosos, soporte

vital y tratamiento de cuidados intensivos, seguido de fisioterapia y rehabilitación para tratar las secuelas neurológicas (Sewgobind *et al.*, 2023).

En este escenario de ausencia de tratamientos específicos, se hacen especialmente importantes las estrategias de prevención y las medidas de salud pública. De forma amplia, la prevención de la infección en humanos está basada en evitar las picaduras de mosquitos, aumentar la seguridad en las transfusiones y trasplantes, el control de reservorios (aves y équidos fundamentalmente) y en la educación sanitaria (Ministerio de Sanidad, 2020). Estas medidas se integran en los planes de preparación y respuesta frente a enfermedades transmitidas por vectores que se desarrollan en los distintos niveles, incluidas las comunidades autónomas (CC.AA.)

El *Plan de vigilancia frente a la FNO* a nivel estatal se elaboró por primera vez en 2007 y contempla la vigilancia en aves, tanto domésticas como silvestres, équidos y mosquitos (Figura 6). La vigilancia en équidos y en aves incluye un componente de vigilancia pasiva basado en la comunicación a los sistemas de vigilancia oficiales e investigación de aquellos animales que presenten sintomatología compatible con la enfermedad, o en el caso de las aves cuando se detecta mortalidad en épocas de riesgo, y un componente de vigilancia activa mediante la toma de muestras de aquellos animales localizados en áreas geográficas que se consideren de riesgo y que por ello actúan de centinelas (principalmente las áreas cercanas al Parque Nacional de Doñana; concretamente en las marismas del Guadalquivir, muy extensas y que lindan con poblaciones importantes, 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 marzo-abril hasta finales de otoño, cada año. Por un lado, el programa incluye una red de captura de mosquitos para caracterizar la presencia de las especies relacionadas, y por otro, la vigilancia de presencia del virus mediante pruebas de laboratorio en aquellos mosquitos capturados en ciertas trampas localizadas en lugares de mayor riesgo e interés.

El objetivo básico del programa es detectar de forma lo más temprana posible la circulación del virus en animales y/o mosquitos, que suele preceder a la aparición de casos en humanos,

lo cual permite a las autoridades de Salud Pública tomar medidas preventivas para tratar de evitar o reducir su impacto.



Figura 6. Vigilancia en équidos, aves y mosquitos. Tomada de (Ministerio de Sanidad, 2023).

Igualmente, al inicio de cada temporada de actividad del vector se refuerza la **vigilancia de los casos en seres humanos**. Esta consiste en la búsqueda de casos entre aquellos con criterio clínico (síntomas neurológicos compatibles sin otra causa identificada, con/sin fiebre), en personas de cualquier edad residentes o que hayan visitado un territorio en el que en temporadas previas se haya identificado la circulación del virus mediante vigilancia activa o pasiva en caballos, aves, mosquitos o se hayan detectado casos humanos. En esos casos de sospecha, se toman muestras de LCR, sangre y orina para determinar la presencia de VNO, cuyos resultados forman parte del diagnóstico diferencial de encefalitis, meningitis linfocitaria, parálisis flácida aguda y/o Guillain-Barré.

Durante todo el año y en cualquiera de las regiones, los casos importados y autóctonos que se diagnostican se comunican de forma urgente a los Servicios de Vigilancia de la comunidad autónoma. El Servicio de Vigilancia de cada comunidad autónoma comunica de forma urgente la detección del caso o brote al Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES) del Ministerio de Sanidad y al

Centro Nacional de Epidemiología. El CCAES valora junto con las CC.AA. afectadas las medidas a tomar y, si fuera necesario, su notificación al Sistema de Alerta y Respuesta Rápida de la Unión Europea y a la OMS de acuerdo con el Reglamento Sanitario Internacional.

En cuanto al **control de las sustancias de origen humano**, para minimizar los contagios entre personas, se siguen las recomendaciones del Comité Científico para la Seguridad Transfusional, según las cuales:

- Se debe excluir la donación de un individuo dentro de los 28 días tras abandonar una zona en la que se detecten casos de transmisión a humanos, a menos que se realice una prueba individual de detección del VNO mediante tecnología de amplificación del ácido nucleico (NAT) y que el resultado sea negativo.
- En cuanto a la donación de órganos, células y tejidos, se lleva a cabo un cribado sistemático con PCR en los donantes que presenten riesgo y

síntomas compatibles en relación al tránsito en zonas de riesgo.

Como **evaluación de la situación actual**, el riesgo en conjunto para la próxima temporada (2025), teniendo en cuenta la probabilidad de transmisión y el impacto de la enfermedad, se considera **moderado** en las zonas donde en la temporada pasada (2024) o previas se ha detectado la circulación del virus en animales o mosquitos (**Figura 7**; escenario 1b), en aquellas en las que se han detectado casos humanos (escenarios 2a y 2b) y en las zonas en situación de endemia (escenario 2c) en las que destacan principalmente las áreas rurales y pueblos cercanos a la orilla del Guadalquivir, donde el riesgo es mayor.

En el resto del territorio español, donde el virus no se ha detectado en las últimas temporadas o en zonas en las que aún no se ha detectado, el riesgo se considera bajo o muy bajo, aunque no se descarta la extensión de la circulación del virus. Cabe destacar que debido a las lluvias torrenciales que se produjeron en octubre de 2024 en la Comunidad Valenciana, podría preverse un aumento de la densidad de mosquitos *Culex* en la zona y alrededores que podría dar lugar a un aumento en el número de casos humanos de FNO (Ministerio de Sanidad, 2025).

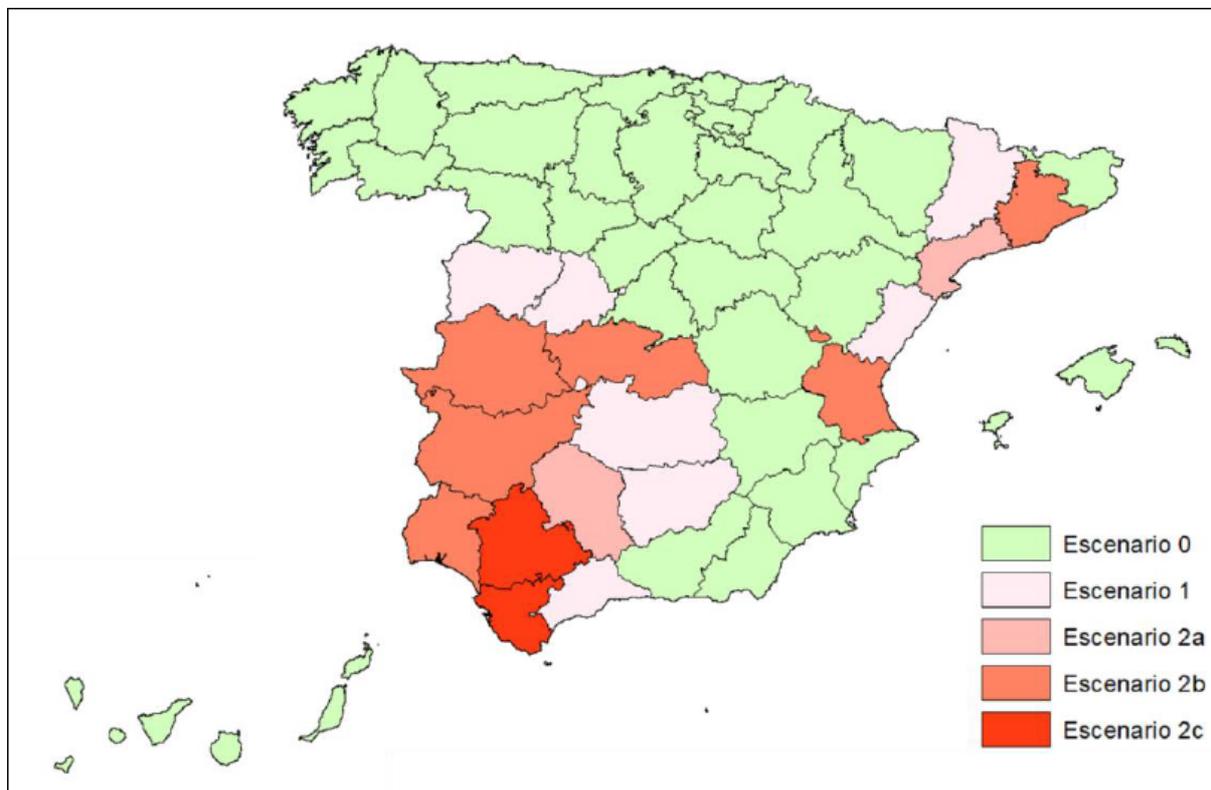


Figura 7. Escenarios de riesgo por provincias según el Plan Nacional de Prevención, Vigilancia y Control de Enfermedades transmitidas por Vectores, estimados a partir de la temporada 2024. Tomada de (Ministerio de Sanidad, 2025).

EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

España presenta en la actualidad una situación endémica del Virus del Nilo Occidental (VNO), considerándose una enfermedad emergente transmisible de declaración obligatoria, con gran impacto en la salud pública y relevancia en las estrategias y medidas de prevención. En la Península Ibérica se reúnen unas condiciones favorables para el mantenimiento y la circulación del VNO, como son la gran variedad de posibles reservorios, la proximidad a otras zonas endémicas como África, las características ecológicas y climáticas, las rutas migratorias de aves procedentes de áreas afectadas y la presencia de vectores competentes ampliamente difundidos por la geografía española.

La inexistencia de programas de vacunación o tratamientos específicos para los casos más graves, en los que se produce la invasión por el virus del tejido neurológico –que conlleva importantes repercusiones, con elevado riesgo de secuelas e incluso de muerte–, ponen de manifiesto la importancia de implementar estrategias de prevención y sistemas de vigilancia epidemiológica que permitan controlar y reducir el auge de esta enfermedad transmisible.

En este sentido, el farmacéutico, en distintas áreas de su desempeño profesional, ejerce funciones fundamentales especialmente relevantes en el control de las enfermedades transmisibles, desde la **educación sanitaria**, hasta su participación activa al servicio de la administración en los **programas de vigilancia** y su **intervención en el control de la sanidad ambiental, epidemiología y zoonosis**. Estas funciones son clave para las estrategias de prevención a desarrollar para el control de esta enfermedad.

En primer lugar, los protocolos actuales recogen la importancia de la sensibilización tanto de la población general como de los profesionales sanitarios, y la necesidad de la implicación de todos los sectores de la comunidad en las acciones para su prevención y control: educativos, sanitarios, ambientales, infraestructuras, etc. (Ministerio de Sanidad, 2020).

La educación sanitaria dirigida a la población general es fundamental para que esta se haga

partícipe de las actividades de control en el **ámbito comunitario**. En este sentido, el farmacéutico se sitúa en una situación privilegiada de cara a desarrollar esta función fundamental de prevención y promoción de la salud. Las **farmacias comunitarias** son los establecimientos sanitarios más accesibles y cercanos al ciudadano, por número, por distribución geográfica y por horarios de apertura: en España hay más de 22 200 oficinas de farmacia en las que trabajan más de 50 000 farmacéuticos, quienes son en muchos casos los primeros profesionales sanitarios con los que interactúan los ciudadanos ante un problema de salud o cuando buscan un consejo sanitario, lo que supone una oportunidad excelente para desarrollar estas medidas educativas.

Para desarrollar esta función, y debido a la situación epidemiológica variable en las distintas comunidades autónomas, es importante que el farmacéutico conozca las áreas, provincias y ambientes de mayor riesgo (donde se detecten vectores, reservorios o brotes en seres humanos), así como el periodo de incubación y síntomas más comunes de cara a un correcto asesoramiento orientado a la prevención o, en su caso, la detección precoz de casos en base a criterios clínicos y epidemiológicos.

En cuanto a las medidas de prevención, ante el desplazamiento de un paciente o en el desempeño de sus funciones en una zona o ambiente de riesgo, el farmacéutico podrá:

- Informar sobre cuestiones fundamentales de la enfermedad, especialmente a los grupos de riesgo (personas ancianas e inmunodeprimidas).
- Recomendar medidas para la reducción del contacto con superficies que promueven el desarrollo del mosquito: recipientes donde se acumule agua, charcos, residuos, fugas, zonas verdes de urbanizaciones cercanas a las viviendas.
- Recomendar medidas de protección individual: el uso de mosquiteras en puertas y ventanas para disminuir la población de mosquitos en el interior de las viviendas,

- sobre todo durante el día, y mantenerlas cerradas.
- Recomendar el uso de manga larga y ropa con el ajuste adecuado y de colores claros.
 - La recomendación de **repelentes de insectos**, aplicándolos sobre las partes descubiertas, que por su relevancia en prevención y presencia en la farmacia comunitaria se describen en detalle posteriormente.

Complementariamente, ante un paciente que refiere síntomas inespecíficos en la farmacia, el farmacéutico puede identificar y asociar estos con las zonas de exposición, especialmente en población vulnerable, realizando una vigilancia activa y contribuyendo, ante la detección de las primeras alteraciones neurológicas (trastornos extrapiramidales o del comportamiento), a derivar inmediatamente al paciente al médico para un diagnóstico preciso.

Repelentes de insectos

El objetivo del uso de estos productos será evitar que los mosquitos del género *Culex* se acerquen o permanezcan un tiempo suficiente en la superficie corporal como para realizar la picadura. Se considera una medida excelente de protección, complementaria a las barreras mecánicas o físicas (Fernández-Moriano, 2019).

Para cada tipo de mosquito hay una serie de factores atrayentes y repelentes, que varían incluso dentro de cada especie, aunque en común existe una atracción ante colores oscuros (sombras), humedad, calor y ciertos compuestos del sudor humano (aunque, por el momento, se ignora qué tipo atrae a los hematófagos). Incluso el sonido es otro factor importante: ciertos estudios han probado que, para algunos tipos de mosquitos, las hembras pican a las personas que hablan más alto.

Idealmente, un repelente de insectos debería ser eficaz frente a una amplia variedad de insectos, tener baja toxicidad tópica y sistémica, elevada persistencia, gran resistencia a las condiciones ambientales (calor, luminosidad, humedad, etc.), facilidad de aplicación, no manchar la piel ni la ropa, ni ser corrosivo. No obstante, los repelentes hoy en día disponibles están lejos de este ideal, y las investigaciones se orientan a buscar productos capaces de afectar a las membranas de los receptores olfativos/táctiles del artrópodo cuando este se posa y contacta con el repelente, desestabilizando las membranas y produciendo una sensación disfórica en el mismo; alternatively, se buscan productos que se unan a receptores neuronales del insecto, de tal manera que bloqueen el estímulo atractivo o que provoquen estímulos desagradables o dolorosos (es el caso de los repelentes más volátiles).

Entre los repelentes de eficacia probada, los recomendados por los protocolos son:

- **Los repelentes a base de DEET** (N,N-dietil-m-toluamida): permitidos en niños mayores de 2 años y en embarazadas en concentraciones inferiores al 10 %. Su efecto repelente se debe a que causa sensaciones desagradables en las terminaciones nerviosas de los insectos, por lo cual es más potente si el insecto se posa y contacta con la DEET. Al ser un compuesto muy volátil, crea un “entorno” repelente en la zona de aplicación. Es considerado el repelente de referencia y todavía es ampliamente utilizado, y se encuentra en numerosos formatos comerciales.
- **Icaridina**: es un derivado piperidin-carboxílico cuyo mecanismo de acción no está completamente definido, aunque parece que actúa causando efectos disfóricos en los terminales sensitivos de los artrópodos. Su espectro es similar al de la DEET, aunque presenta una mayor persistencia.
- **IR3535®** (etil-butil- acetil-aminopropionato): estructuralmente relacionado con la β -alanina, su espectro repelente es similar al de la DEET, pero con mayor eficacia frente a algunas especies de mosquitos y con la peculiaridad de un gran efecto sobre las garrapatas. Su efecto repelente parece basarse en la unión a receptores específicos en el insecto.
- **Citrodiol**: el citrodiol presenta un amplio espectro repelente, muy baja toxicidad y casi nula absorción cutánea, con un tiempo de protección superior a la DEET (unas 2 horas más).

Por otro lado y como parte de los programas y estrategias preventivas, merece una mención especial el importante papel de los **farmacéuticos que se desarrollan en el ámbito de la Salud Pública**, quienes, formando parte de equipos multidisciplinares, participan en los sistemas de vigilancia, de alerta epidemiológica y de respuesta rápida ante alertas y emergencias de riesgos para la salud, identificando la aparición de brotes ambientales, o participando en estudios epidemiológicos y actividades de prevención de enfermedades transmitidas por vectores y riesgos asociados a la fauna; destaca en este último caso la participación y colaboración activa en los programas de vigilancia implantados por las distintas comunidades autónomas. Además, participan en el desarrollo de material educativo sanitario para la población general, contribuyen al desarrollo de actividades docentes programadas por los Ayuntamientos o las CC.AA., o asesoran a las administraciones locales.

En cuanto a los casos más graves de encefalitis de VNO, como se ha comentado previamente, habitualmente son pacientes críticos que requieren el ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) de los hospitales. El objetivo principal de la actividad llevada a cabo en la UCI u otras unidades de hospitalización es el de facilitar los medios humanos y materiales para poder ofrecer la mejor atención terapéutica a los pacientes ingresados. Con este fin, y debido al aumento en el conocimiento especializado del paciente crítico, unido a los avances en las estrategias terapéuticas de estos pacientes y su complejidad, se pone de manifiesto la necesidad de un abordaje multidisciplinario en el que el farmacéutico hospitalario desarrolla un papel fundamental.

Uno de los objetivos prioritarios del **farmacéutico hospitalario** en la práctica clínica diaria de las UCI –en general, en cualquier contexto de hospitalización del paciente– es contribuir a mejorar la efectividad, la seguridad y el uso apropiado de los medicamentos para aumentar la calidad de vida de los pacientes, buscando los mejores resultados en salud. Sus actividades también incluyen: participación en actividades asistenciales y, de mayor relevancia para el caso que nos ocupa, funciones de docencia para el personal de UCI y desarrollo de estudios de investigación en pacientes críticos. Esta última función se hace especialmente relevante debido a la ausencia de tratamientos disponibles frente al VNO y al elevado número de terapias experimentales que se están ensayando, pudiendo proporcionar información sobre los diferentes tratamientos en investigación. También, habida cuenta de que los casos de VNO que evolucionan hacia la neuroinvasividad suelen ocurrir en pacientes ancianos (habitualmente polimedcados) e inmunodeprimidos, la evaluación de la farmacoterapia y la conciliación de la medicación al ingreso y al alta, y la monitorización del tratamiento farmacológico se hacen también indispensables para su cuidado óptimo.

Por último, cabe destacar la función de los farmacéuticos en la elaboración de los protocolos relativos al tratamiento y su disponibilidad en los puntos donde se atienden situaciones de urgencias de reanimación, o aquellas que requieren un tiempo de respuesta rápida, como es el caso del soporte vital neurológico agudo (Becerril-Moreno, 2024).

BIBLIOGRAFÍA

- **Becerril-Moreno F, Valera-Rubio M, Aquerreta-González I, Domingo-Chiva E, Doménech-Moral L, Martín-Cerezuela M *et al.*** Activities of the clinical pharmacist in the intensive care units. *Farm Hosp.* 2024; S1130-6343(24)00153-3. DOI: 10.1016/j.farma.2024.09.004.
- **Bloch KC, Glaser C, Gaston D, Venkatesan A.** State of the Art: Acute Encephalitis. *Clin Infect Dis.* 2023; 77(5): e14-e33. DOI: 10.1093/cid/ciad306.
- **Boucher A, Herrmann JL, Morand P, Buzelé R, Crabol Y, Stahl JP *et al.*** Epidemiology of infectious encephalitis causes in 2016. *Med Mal Infect.* 2017; 47(3): 221-35. DOI: 10.1016/j.medmal.2017.02.003.
- **CDC.** National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases. West Nile virus disease therapeutics: review of the literature for healthcare providers. 2024. Disponible en: <https://www.cdc.gov/west-nile-virus/hcp/treatment-prevention/therapeutics-review.html#:~:text=There%20are%20no%20approved%20or%20recommended%20therapies%20for,the%20therapies%20has%20been%20demonstrated%20to%20improve%20outcomes.>
- **Colaneri M, Lissandrin R, Calia M, Bassoli C, Seminari E, Pavesi A *et al.*** The WEST Study: A Retrospective and Multicentric Study on the Impact of Steroid Therapy in West Nile Encephalitis. *Open Forum Infect Dis.* 2023; 10(3): ofad092. DOI: 10.1093/ofid/ofad092.
- **Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, McKeon A, Lopez-Chiriboga AS, Lennon VA *et al.*** Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol.* 2018; 83(1): 166-77. DOI: 10.1002/ana.25131.
- **Encephalitis International.** Encephalitis: an in-depth review and gap analysis of key variables affecting global disease burden. 2024. Disponible en: <https://www.encephalitis.info/wp-content/uploads/2025/01/Global-baseline-situational-analysis-for-encephalitis-December-2024.pdf>
- **Fernández Moriano C.** Paludismo. *Panorama Actual Med.* 2019; 43(423): 436-60.
- **Granerod J, Huang Y, Davies NWS, Sequeira PC, Mwapasa V, Rupali P *et al.*** Global Landscape of Encephalitis: Key Priorities to Reduce Future Disease Burden. *Clin Infect Dis.* 2023; 77(11): 1552-60. DOI: 10.1093/cid/ciad417.
- **Instituto de Salud Carlos III. Centro Nacional de Epidemiología.** Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica: protocolo para la vigilancia epidemiológica de la fiebre del Nilo occidental. Madrid, 2020. Disponible en: https://cne.isciii.es/documents/d/cne/protocolo-20vigilancia-20fiebre-20nilo-20occidental_renave.pdf.
- **Khandaker G, Jung J, Britton PN, King C, Yin JK, Jones CA.** Long-term outcomes of infective encephalitis in children: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2016; 58(11): 1108-15. DOI: 10.1111/dmcn.13197. Erratum en: *Dev Med Child Neurol.* 2017; 59(1): 107. DOI: 10.1111/dmcn.13358. PMID: 27422743.
- **Lim SM, Koraka P, Osterhaus AD, Martina BE.** West Nile virus: immunity and pathogenesis. *Viruses.* 2011; 3(6): 811-28. DOI: 10.3390/v3060811.
- **Luo H, Wang T.** Recent advances in understanding West Nile virus host immunity and viral pathogenesis. *F1000Res.* 2018; 7: 338. DOI: 10.12688/f1000research.13362.1.
- **Ministerio de Sanidad, Dirección General de Salud Pública y Equidad en Salud. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias.** Meningoencefalitis por virus del Nilo occidental en España. Resumen de la temporada 2023. Evaluación rápida de riesgo. 2024. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergencias-Sanitarias/alertasActuales/meningoencefalitis/docs/20240118_ERR_Nilo_Occidental_2023.pdf.
- **Ministerio de Sanidad, Dirección General de Salud Pública y Equidad en Salud. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias.** Meningoencefalitis por virus del Nilo occidental en España. Resumen de la temporada 2024. Evaluación rápida de riesgo. 2025. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergencias-Sanitarias/preparacionRespuesta/docs/20250131_ERR_Nilo_Occidental.pdf.
- **Ministerio de Sanidad. Plan Nacional de Prevención, Vigilancia y Control de las enfermedades transmitidas por vectores.** Parte II: Enfermedades transmitidas por *Culex* 2023. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/preparacionRespuesta/docs/PLAN_DE_VECTORES.pdf.
- **Netland J, Bevan MJ.** CD8 and CD4 T cells in west nile virus immunity and pathogenesis. *Viruses.* 2013; 5(10): 2573-84. DOI: 10.3390/v5102573.
- **Nissen MS, Ryding M, Meyer M, Blaabjerg M.** Autoimmune Encephalitis: Current Knowledge on Subtypes, Disease Mechanisms and Treatment. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2020; 19(8): 584-98. DOI: 10.2174/1871527319666200708133103.
- **Organización Mundial de la Salud (OMS).** Why encephalitis matters? Report of the virtual meeting, 28-29 June 2022. Geneva: World Health Organization, 2023. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/366223>.
- **Sejvar JJ.** Clinical manifestations and outcomes of West Nile virus infection. *Viruses.* 2014 ;6(2): 606-23. DOI: 10.3390/v6020606.
- **Sewgobind S, McCracken F, Schilling M.** JMM Profile: West Nile virus. *J Med Microbiol.* 2023; 72(7). DOI: 10.1099/jmm.0.001730.
- **Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Lauring AS, Sejvar J, Bitnun A *et al.*** Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis.* 2013; 57(8): 1114-28. DOI: 10.1093/cid/cit458.
- **Wang CX.** Assessment and Management of Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM) in the Pediatric Patient. *Paediatr Drugs.* 2021; 23(3): 213-21. DOI: 10.1007/s40272-021-00441-7
- **Wang H, Zhao S, Wang S, Zheng Y, Wang S, Chen H *et al.*** Global magnitude of encephalitis burden and its evolving pattern over the past 30 years. *J Infect.* 2022; 84(6): 777-87. DOI: 10.1016/j.jinf.2022.04.026.