

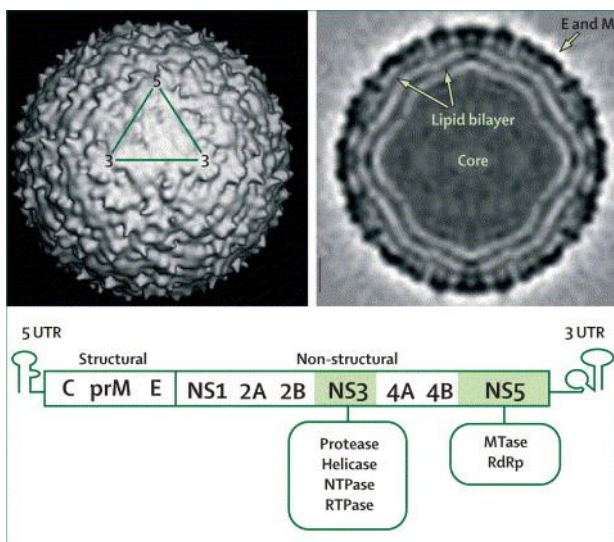


BOLETIN LABORATORIO Y VIGILANCIA AL DIA
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE- DEPARTAMENTO DE ASUNTOS CIENTÍFICOS
N° 13 / 29 de Mayo 2012

1. Introducción: El objetivo de este Boletín es difundir y comentar alertas sanitarias sobre eventos de salud pública recientes de importancia nacional o internacional, según lo especifica el Reglamento Sanitario Internacional. La información proviene de Organismos Internacionales, Instituciones afines al ISP y revisión bibliográfica respecto de materias de salud con efecto actual o potencial en nuestra población.

2. Tema: Fiebre del Nilo Occidental, una enfermedad reemergente. Primera parte

3. Agente causal: La Fiebre del Nilo Occidental es causada por un virus de la familia *Flaviridae* (género *Flavivirus*) del complejo antigénico de la encefalitis japonesa, que fue aislado por primera vez en 1937 por Smithburn en el distrito ugandés del Nilo Occidental (de ahí su nombre) mientras estudiaban la enfermedad africana del sueño en una mujer de 37 años con un cuadro febril. Aunque no tenía el protozoo y fue negativa para ese patógeno, resultó positiva para esta nueva enfermedad (1).

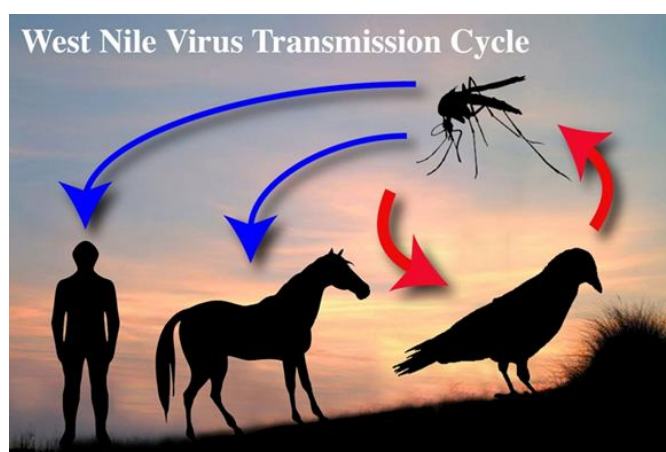


El virus West Nile posee un genoma formado por una única hebra de RNA positivo con 11.000 a 12.000 nucleótidos que contiene una región no codificadora (NC) en cada extremo y codifica 10 proteínas: 3 estructurales (capsida C; premembrana prM/M y envoltura E) y 7 no estructurales. Las no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, y NS5) se consideran multifuncionales, actuando en la replicación vírica (2). La proteína más importante desde el punto de vista invasivo e inmunológico es la glicoproteína E,

una hemaglutinina mediadora de la unión del virus a las células huésped y responsable de la formación de la mayor parte de los anticuerpos neutralizantes (3). El Virus de West Nile puede agruparse genéticamente en dos linajes (1 WN y 2 WN), sólo el primero se asocia con encefalitis humana. Desde 1999 ha causado epidemias en Israel, Estados Unidos, Rumania, Rusia, Canadá, México, el Caribe, y brotes en la región del

Mediterráneo, América Central y SurAmérica provocando cuadros severos con compromiso del sistema nervioso central (4). Este virus forma parte de un complejo en que se encuentran otros virus que producen encefalitis humana: el virus de la encefalitis de San Luis (SLEV), la del valle de Murray (MVEV), encefalitis de LaCrosse, encefalitis equina Oriental y Occidental, la encefalitis japonesa (JEV) y el virus Kunjin (un subtipo del West Nile) en Australia (5,6). Los virus de linaje 2 WN se mantienen en África en focos enzoóticos y no se han asociado a encefalitis humana. Mientras en el viejo mundo se conocía este virus desde hace más de 70 años y en el nuevo mundo desde 1999, el virus del Nilo Occidental es considerado uno de los Flavivirus más ampliamente distribuidos en todo el mundo, con evidencias serológicas a lo largo del continente americano, e incluso virológicas en el cono sur (7).

4. Ecología y ciclos: Se ha demostrado que el ciclo natural del virus del Nilo Occidental,



involucra la participación de aves domésticas y migratorias que cumplen el rol de reservorio y de amplificación de las poblaciones virales. Las aves migratorias son capaces de mantener altas concentraciones del virus en la sangre. Perpetuando el ciclo enzoótico de la enfermedad. Las aves son el reservorio natural para la multiplicación del virus y para mantener en la naturaleza el ciclo ave-mosquito- ave que incluye a los mosquitos *Culex sp.*

Culex pipiens, *C. restuans* y *Culex quinquefasciatus*. El Hombre y otros mamíferos (caballo) son reconocidos como hospederos accidentales (8). Así tenemos dos ciclos diferentes de transmisión: un ciclo primario o ciclo de amplificación que incluye un grupo de vectores *Culex* (la subespecie dependerá de la región geográfica) y hospederos aviares (en rojo en el dibujo) y un ciclo secundario que incluye distintos tipo de artrópodos y la transmisión del virus a hospederos como humanos y caballos, que es muy poco probable que expandan el virus (en azul).



En el ciclo primario, los mosquitos ornitofílicos se alimentan de aves virémicas (hospederos amplificadores), se infectan y transmiten la infección a otros hospederos sin morir, a excepción del cuervo (9). Si se presentan las condiciones apropiadas (temperatura ambiental, especie de mosquito, densidad de población de mosquitos,

número de huéspedes susceptibles, condiciones climatológicas, etc.) se produce una epizootia en la población aviar (10,11). En la fotografía se aprecian larvas de mosquitos de género *Culex* en grupos compactos en aguas estancadas.

5. Transmisión: Existe evidencia de la infección en lo menos 59 especies de mosquitos:



son vectores especialmente eficientes: *Culex pipiens* (en la foto), *C. Quiquefasciatus*, *C. restuats*, *C. salinarios* y *C tarsalis*. Otras especies incluidas son: *C. nigripalpus*, *Aedes albopictus*, *Aedes vexans* y *Orchlerotatus triseriatus*. En algunas especies se ha descrito transmisión transovárica. Ya hemos visto que cuando las condiciones ambientales son favorables, a fines del verano los mosquitos puentes (que se alimentan de aves y mamíferos) infectan a humanos, caballos y otros huéspedes accidentales. Las aves

migratorias transportan el virus de West Nile a nuevas áreas geográficas, en algunas aves la viremia puede persistir hasta por más de tres meses, contribuyendo a la infección en invierno. Algunas especies de aves como el cuervo, arrendajo, urraca y gaviotas (entre otras) pueden eliminar el virus por su secreción oral o deposiciones, por lo que pueden transmitir directamente el virus (12). La mayoría de los mamíferos se infectan vía picadura de mosquitos: los mamíferos carnívoros, reptiles, gatos y cocodrilos, pueden infectarse por la ingestión de tejidos infectados. Se han descrito brotes en cocodrilos por ingesta de carne de caballo. El hombre se infecta primariamente por el mosquito, pero ha habido casos en humanos infectados por manipulación de aves infectadas (12).

6. Manifestaciones clínicas: La mayoría de los casos son asintomáticos (13,14). El período de incubación es de aproximadamente 2 – 14 días en general, pero lo más frecuente es que sea de 2 a 6 días (15). No existe una presentación clínica característica, de forma que no puede llegarse al diagnóstico solamente en base a los antecedentes clínicos.

La forma no complicada presenta una fiebre típica que de comienzo brusco (por lo general superior a 39°C), cefalea y mialgia, a menudo acompañada de síntomas gastrointestinales. El cuadro dura menos de una semana, pero se prolonga con fatiga generalizada. En Estados Unidos se ha descrito que alrededor de la mitad de los pacientes presentan una erupción generalizada roseolar o máculopapular de una semana de duración que desaparece sin descamación. También es frecuente encontrar adenopatías (16,17).

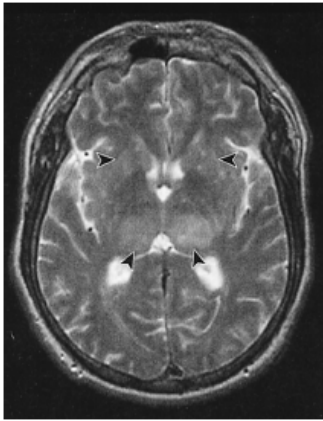


En las tres epidemias más recientes en Estados Unidos por West Nile, el 58 a 69% de los casos neurológicos correspondieron a encefalitis o meningoencefalitis, que se anuncian con rigidez muscular de cuello y dolores musculares mientras el resto correspondió a meningitis (14,18). En el brote de Nueva York de 1999, se observó la proporción de un caso de meningoencefalitis

por cada 140 casos de infecciones por virus West Nile (14,19), lo cual concuerda con lo observado en Bucarest, Rumania (13) e Israel. Las meningitis por virus West Nile tienen

una mortalidad baja, pero en los casos de encefalitis ha sido notificada entre un 4 a 14%, con mayor tasa en las edades mayores en que ha sido de 100%. (20,21,22).

La recuperación definitiva del paciente con encefalitis por West Nile es lenta. En un



estudio de seguimiento de pacientes hospitalizados se encontró que un 37% estaba totalmente recuperado al alta, un 53% había mejorado pero no había alcanzado su nivel previo de funcionalidad y un 11% falleció (22). No existe tratamiento específico y su manejo es de apoyo y sintomático. La imagen de la izquierda corresponde a un resonancia magnética axial de un enfermo de encefalitis por VWN. La imagen muestra aumento de contraste y radioluminiscencia del tálamo posterior (flechas inferiores) y puntos focales del núcleo estriado (flechas superiores). (Fotografía: Dr. JJ Sejvar, CDC, Atlanta).

7. Epidemiología: Luego del aislamiento del virus en 1937, las primeras epidemias registradas por virus de West Nile se producen en Israel durante los años 50. Época en que se le reconoció como causante de la meningo-encefalitis humana grave. Posteriormente su presencia se demostró en Egipto, Israel, India y algunas áreas de África. En 1974, la epidemia más grande bien conocida ocurrió en Sudáfrica. Se han presentado brotes en Argelia en 1994, Rumania en 1996-7, República Checa en 1997, República Democrática del Congo en 1998, Rusia en 1999, Estados Unidos en 1999-2000 e Israel en el 2000 (23). No se ha aclarado cómo llegó el virus al continente americano, sin embargo lo más probable es que haya sido a través de aves migratorias por las siguientes razones: los brotes en las regiones templadas ocurren al final del verano o principios de otoño, coincidiendo con la llegada de grandes concentraciones de aves migratorias. Los brotes en los humanos ocurren entre aquellos que viven cerca de zonas pantanosas donde altas concentraciones de aves establecen contacto con grandes números de mosquitos.



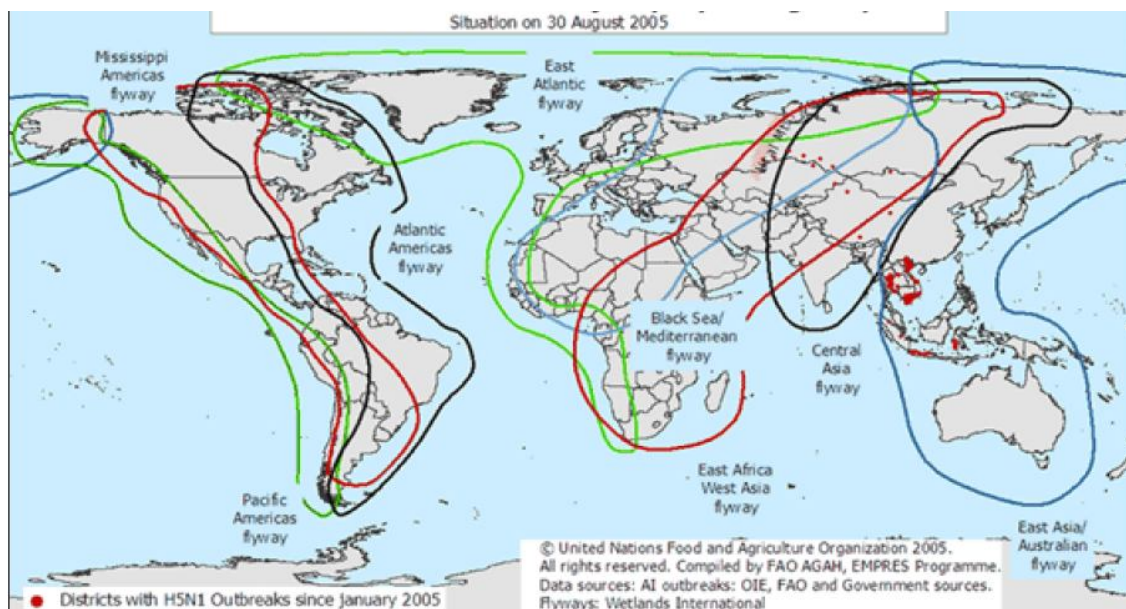
En estas ocasiones se ha encontrado presencia de anticuerpos contra el virus en la sangre de muchas especies de aves migratorias de las regiones templadas. Además de las aves, también influyen los viajes internacionales de viajeros al continente americano y la importación de aves o de mosquitos infectados. En el

brote de 1999, Estados Unidos reconoció no estar preparados con la infraestructura de salud pública suficiente para responder a las enfermedades transmitidas por vector y admitieron la facilidad con que nuevos patógenos emergentes pueden entrar e invadir nuevas zonas geográficas. Por otra parte se desconocía cómo se propagaría el virus y si acaso se mantendría durante el invierno. Para combatir esta amenaza, en Estados Unidos

se establecieron normas para la vigilancia y control para este problema emergente (24, 25). En ese momento se estudian las corrientes migratorias de aves en el continente americano y recolectar información de los lugares en que se debía efectuar vigilancia epizootica de manera temprana para intervenir antes de la aparición de la enfermedad grave en el hombre (26). Los modelos de migración revelaron que aves que pasan por América del Norte y se reúnen en zonas pantanosas, luego en su migración alcanzan todo el Sudeste de México, Centroamérica, las islas del Caribe y América del sur para alcanzar los sitios de residencia de invierno y casi toda América del Norte durante su migración a los criaderos como ya habían señalado Blaskovic y Ernek en 1972 (27): “ la función de las aves en la ecología de los arbovirus depende de si el vector migrante encuentra condiciones favorables en el nuevo ambiente y si los vectores locales son capaces de transmitir el virus apropiado. La presencia de anticuerpo de arbovirus en las aves migratorias indica sólo una interacción de virus-huésped pero no explica cuándo y dónde ocurrió la infección”. Con esta visión, la vigilancia (particularmente de aves muertas, especialmente aves migratorias, aves centinelas y cuervos), la determinación de la presencia de mosquitos autóctonos y la prevención y control de mosquitos mantenidas en el tiempo, resultan básicas de establecer oportunamente. Incluso se puede predecir el siguiente destino del virus para actuar a tiempo y no reaccionar frente a la agresión consumada (28).

El estudio de las rutas migratorias han avanzado con la introducción de telemetría satelital en relación a especies de gran tamaño y uso de isótopos radioestables para determinar el origen de diversas especies (29,30,31). Las principales rutas migratorias se aprecian en el Mapa N° 1. Se observa que desde América del norte al sur se identifican seis corrientes, tres de las cuales recorren la zona oeste del continente.

Mapa N°1. Principales rutas de las aves migratorias en el mundo



Fuente: United Nations Food and Agriculture Organization (29)

De las cuatro rutas migratorias principales, las relacionadas con Chile son las denominadas Ruta Intermedia que se desplaza desde el ártico a Los Andes (costa Pacífico y Atlántica (rojo) y la Ruta Oeste, que se inicia en Siberia y luego por el Pacífico hasta Tierra del Fuego (color verde) (29).

La mayoría de las especies que llegan a Chile se reproducen en Norteamérica. Esta migración implica 72 especies (de: petreles, golondrinas de mar, patos, aguiluchos, halcones, gaviotas y gaviotines, golondrinas, zorzales, vendejos, cazamoscas, zarapitos y playeros, etc.). La mayoría de estas aves



(80%) son de ambientes acuáticos, marinos o continentales y por ende, por lo general son gregarias, concentrándose por miles al detenerse. Esto representa una ventaja para las capturas de control, liberación de patógenos, pesquía de aves muertas y aislamiento respecto de especies locales. La foto superior es de D. Charif Tala G. (SAG), corresponde a la Laguna de Tocopalma (VI Región), que ejemplifica que la combinación de playa y laguna costera que se da en Chile, es de gran importancia para las aves migratorias (29).

El **Mapa N° 2**. Muestra la distribución geográfica del virus West Nile en el mundo. Se observa su extensión en África, sur de Europa, parte de Asia y Australia. Si regresan al mapa N° 1, pueden identificar las corrientes migratorias en la secuencia de zonas geográficas afectadas en ambos continentes.

El **Mapa N° 2**. Muestra la distribución geográfica del virus West Nile en el mundo. Se observa su extensión en África, sur de Europa, parte de Asia y Australia. Si regresan al mapa N° 1, pueden identificar las corrientes migratorias en la secuencia de zonas geográficas afectadas en ambos continentes.

Mapa N° 2. Distribución geográfica del virus West Nile. 2007



Fuente: Centers for Disease Control. Atlanta

8. Situación en América: En Estados Unidos hasta el 10 de enero del 2012 se habían notificado al CDC un total de 474 casos de enfermedad de West Nile neuroinvasiva y 216 casos de enfermedad no neuroinvasiva (obviamente en este último grupo existe una gran subnotificación). En total 690 casos registrados con 43 muertes (6.2%). En donantes de sangre se han pesquisado 230 donantes presuntivamente virémicos. Los donantes presuntivos positivos son personas sin síntomas al momento de donar y se les exime de la donación. Algunos de ellos presentan síntomas posteriormente y en ese momento se les cambia al grupo con enfermedad activa (32).

La actividad de West Nile en Centroamérica se reconoció inicialmente en el año 2002 en México, con la publicación de dos estudios serológicos en Coahuila y Yucatán, que mostraron prevalencias para Virus West Nile en caballos y aves de un 62.5% y 1.2%, respectivamente (33, 34), posteriormente detectan seis casos humanos (3 con encefalitis) en el norte del país en el 2004 (35). México era una zona de riesgo por la proximidad con Estados Unidos, la abundancia de mosquitos y las rutas de aves migratorias provenientes del norte del continente y que allí encuentran sitios de reposo y anidamiento. Posteriormente se pesquisa un caso humano en Bahamas y serologías positivas en equinos y aves en otros países centroamericanos (36). En Cuba, en el 2004 se detectan anticuerpos IgG específicos en un caso humano y equino en el 2005 (37), estudios más recientes demuestran presencia de anticuerpos en equinos y aves (38). En Argentina se estudiaron 117 aves detectándose en el 2008 la presencia de Virus West Nile, anteriormente en el 2006, el virus fue aislado en el mismo país desde caballos (39, 40). En Brasil existe evidencia serológica de la presencia del virus en Pantanal (zona centro-oeste de Brasil) desde el 2009 (41).

10. Referencias:

1. Smithburn KC, Hughes TP et al. A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. 1940. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 20: 471-472.
2. Beasley DW, Recent advances in the molecular biology of West Nile virus. *Current Mol Med.* 2005;5: 835.
3. *Revista Panamericana de salud Pública* v. 10 n. 3. Washington Sept. 2001
4. Laura D. Kramer, Juan Lii Pei, Yung Shi. West Nile Viruses. *The Lancet Neurology.* 2009. Vol 6, Issue 2 p 171-181.
5. Campbell GL, Marfin AA, Fine A et al. The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *N. England J Med.* 2001;344: 1807-1814
6. Petersen LR, Marfin AA. West Nile virus: a primer for the clinician. *Ann Intern Med.* 2002;137: 173-179.
7. Lanciotti RS, Ebel GD, Deubel V. Complete genome sequences and phylogenetic analysis of West Nile virus strains isolated from United States, Europe, and the Middle East. *Virology* 2002; 298: 96-105.
8. Karl A. Ciuderis-Aponte. Virus del oeste del Nilo: Enfermedad zoonótica emergente de posible importancia en Colombia. *Revista ORINOQUIA.* Universidad de los Llanos, Colombia 2009, 13(1): 46-58.
9. Granwehr BP, Lillibridge KM, Higgs S, Mason PW, Aronson JF, Campbell GA. West Nile virus: where we are now?. *Lancet Infect Dis.* 2004;4(9):547-556.
10. Sardelis MR, Turell MJ, Dohm DJ, O Guin ML. Vector competence of selected North American *Culex* and *Coquillettidia* mosquitoes for West Nile virus. *Emerg. Infect Dis.* 2001;7: 1018-1022.

11. Dohm DJ, O Guinn ML, Turell MJ. Effect of environmental temperatura on the ability of *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae) to transmit West Nile Virus. *J. Med. Entomol.* 2002; 39:221-225.
12. West Nile virus infection. Center for Food Security and Public Health. World Organization for Animal Health (OIE). August 2009.
13. Tsai TF, Popovici F, Cernescu C, Campbell GL, Nedelcu NI. West Nile encephalitis epidemics in southeastern Romania. *Lancet* 1998; 352: 761-71.
14. Mostashari F, Bunning ML, Kitsutani PT. Epidemic West Nile encephalitis. New York, 1999; results of a household-based seroepidemiological survey. *Lancet* 2001; 358:261-4.
15. Godlum N, Sterk VM, Padersky B et al. The clinical features of the disease and the isolation of West Nile virus from the blood of nine human cases. *Am. Journal Hygiene* 1954;59: 89-103.
16. Marberg K, Goldblum N, Sterk VV, Jasinska-Klingberg et al. The natural history of West Nile fever. J. Clinical observations during an epidemic in Israel. *Am J Hygiene* 1956; 64:259-69.
17. Ceasu E, Erscoui S, Calistru P. et al. Clinical manifestations in the West Nile virus outbreak. *Rom J Virol* 1997;48: 3-11.
18. Chowers MY, Lang R et al. Clinical characteristics of the West Nile fever outbreak. Israel 2000. *Emerg. Infect. Dis.* 2001, 7: 675-78.
19. Centers for Disease Control, and Prevention. West Nile Virus (WNV) Infection. August 20, 2002.
20. Nash D, Mostashari F, Fine A et al. The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *New England J. Med.* 2001;344: 1807-14.
21. Platonov AE. West Nile encephalitis in Russia 1999-2001: were we ready? Are we ready? *Ann. N Y Acad. Science* 2001; 13:441-14.
22. Weiss D, Carr D, Kellachan J, Tan C, Phillips M, Bresnitz E, Layton M. Clinical findings of West Nile virus infections in hospitalized patients. New York and New Jersey. 2000. *Emerg. Infect. Dis.* 2001;7:654-58.
23. Centers for Disease Control and Prevention. West Nile Virus, Division of Vector Borne Infectious Diseases, 2000.
24. Centers for Disease Control and Prevention. Epizootic West Nile Virus in the United States: Guidelines for Surveillance, Prevention and Control, 1999.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Surveillance, Prevention and Control of West Nile Virus Infection. United States, *Morbidity Mortality Weekly Report*, 2000; 49; 25-8.
26. Blatovic D, Derrickson S, Hubalek Z. Migratory birds and spread of West Nile virus in the Western Hemisphere. *Emerging Infectious Diseases*, 2000; 6: 319-327.
27. Blaskovic D, Ernek E. Birds and host of arbovirus in connection of migratory birds and their role in the distribution of arboviruses. Novosibirsk, Rusia: Nauka; 1972. p. 161-7.
28. Gubler D. Surveillance for West Nile Virus in the Americas, PHAO/WHO, Third Meeting of the Surveillance Networks for emerging infectious diseases in the Amazon and Southern Cone Regions, 2000.
29. Chariff Tala G. Qué hacen aquí esas gaviotas...qué hacen aquí, tan lejos de lugar natal. *Boletín Veterinario Oficial. Servicio Agrícola Ganadero.* N° 5 I semestre 2006; p 1-24.

30. Chamberlain CP, Blue JD, Colmes RT, Fena X, Sherry TW. The use of isotope tracers for identifying populations of migratory birds. 1997. *Oecología* 109: 132-141.
31. Clegg S, Nelly J, Kimura M, Smith T. Combining genetic markers and stable isotopes, Wilson warblers (*Wilsonia pusilla*). 2003. *Molecular Ecology* 12: 819-830.
32. Reporte de Centers for Disease Control. Atlanta. 2011 West Nile Virus Infection in the United States. January 10, 2012.
33. Blitvich BJ, Fernández-Salas I, Contreras-Cordero JF, Marleene NL, GiOnzález-Rojas, Komar N et al. Serologic evidence of West Nile virus infection in horses, Coahuila State, México. *Emerg. Infect. Dis.* 2003;9(7): 853-856.
34. Fernández-Salas I, Contreras-Cordero JF, Blitvich BJ, González Rojas JI et al. Serologic evidence of west Nile virus infection in birds, Tamaulipas State, México. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2003;3:209-213.
35. Ramlos C, Falcon Lezama JAS. La fiebre del Nilo occidental: una enfermedad emergente en México. *Salud Pública Mex.* 2004;46(5): 488-90.
36. Nicholas Komar, Gary G. Clark. La actividad del virus del Nilo Occidental en América Latina y el Caribe. *Revista Panamericana de la Salud.* 2006 vol 19 n.2.
37. Pupo M, Guzmán M, Fernández R, Llop A, Dickinson F. West Nile Virus Infection in Humans and Horses, Cuba. *Emerg Infect Diseases* 2006;12(6): 1022-4.
38. Maritza Pupo, Victoria Cabrera, Yaimee Vásquez, Mike Prevot, Maya Andonova. Estudio serológico en localidades cubanas con infecciones confirmadas al virus del Nilo Occidental. *Revista Cubana Med. Trop.* 2011 vol 63 n.3. Ciudad de la Habana.
39. Luis Adrián Díaz, Nicholas Komar, Andrés Visintin, Julia Dantur, maerina Steins, Rebeca Lobo, Lorena Spinsanti. West Nile Virus in birds, Argentina. *Emerging Infectious Diseases CDC.* 2008 Vol 14, Number 4.
40. Morales MA, Barrandeguy M, Fabbri C, García JB, Vissani A. West Nile virus isolation from equines in Argentina. *Emerging Infectious Diseases.* 2006. Oct;12(10): 1559-61.
41. Alex Pauvolid-Correa, María Morales, Silvana Levis, Luis Moraes Figueiredo, Dinair Couto-Lima et al. Neutralising antibodies for West Nile Virus in horses from Brazilian Pantanal. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz.* 2011 vol 10 n.4.

Directora ISP: Dra. María Teresa Valenzuela Bravo



Departamento de Asuntos Científicos