

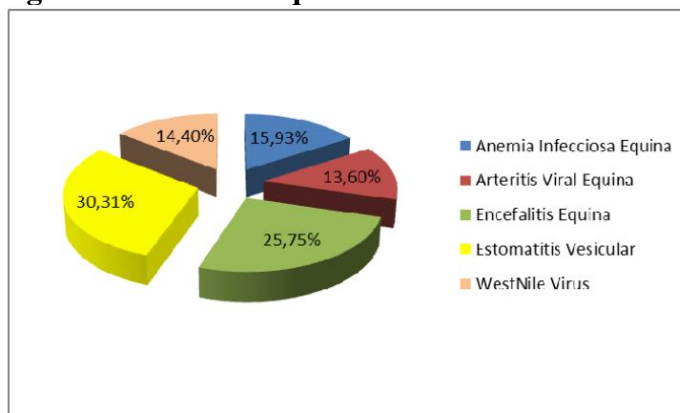


## BOLETIN LABORATORIO Y VIGILANCIA AL DIA INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE- DEPARTAMENTO DE ASUNTOS CIENTÍFICOS N° 14 / 5 de Junio 2012

---

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. Segunda parte: Alerta en Europa.**
3. **Situación en Chile:** De momento Chile permanece libre de la enfermedad, pero debido a la dispersión del virus del Nilo Occidental o West Nile que se ha observado en el continente americano, es muy probable que alcance en algún momento a nuestro país, especialmente por su transmisión a través de aves migratorias. Hemos visto que existe un corredor oeste que pasa precisamente por nuestro territorio, especialmente por nuestras costas y Chile además, es zona de invernada de muchas de estas especies de aves. Por otra parte, los mosquitos que actúan como reservorios, fundamentalmente del género *Culex*, abundan en Chile en todo su territorio y son endémicos en las zonas urbanas y rurales. Ello obliga al país a mantenerse especialmente alerta frente esta enfermedad emergente. Nuestro sistema de vigilancia se basa en una labor conjunta entre el Ministerio de Salud/ Instituto de Salud Pública y el Servicio Agrícola Ganadero (SAG). En Chile, ésta es una enfermedad de notificación inmediata y obligatoria (1), además existen exigencias sanitarias para la internación de equinos en forma definitiva y de doble hemisferio a Chile (2). Además, es un tema incluido en las recomendaciones de vigilancia de la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) (3).  
**Vigilancia en animales y aves en Chile:** El Servicio Agrícola Ganadero (SAG) entre enero y junio del 2011 analizó un total de 12.436 muestras para las enfermedades que forman parte del programa de vigilancia sanitaria de equinos, ello incluye: anemia infecciosa equina, encefalitis equina tipo este, oeste y venezolana, estomatitis vesicular, enfermedad West Nile y arteritis viral (todas enfermedades exóticas para el país). La totalidad de las muestras fueron negativas (4). En el **Grafico N° 1** se muestra la distribución de las muestras estudiadas. A partir de estos datos, según destaca el documento, es posible inferir que el país se mantiene libre de estas enfermedades infecciosas, incluyendo West Nile.

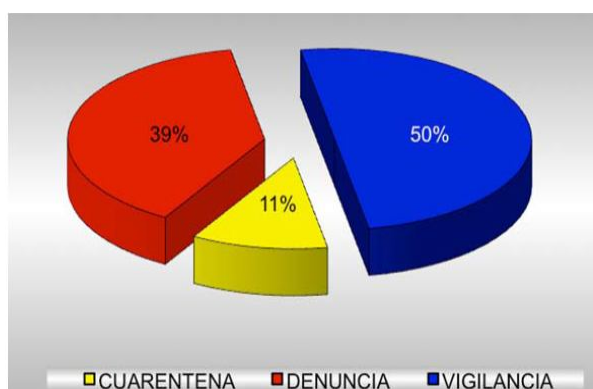
**Gráfico N° 1. Distribución porcentual de las muestras analizadas para el programa de vigilancia sanitaria equina. Primer semestre 2011. SAG**



Fuente: Situación sanitaria equina en Chile. SAG (4)

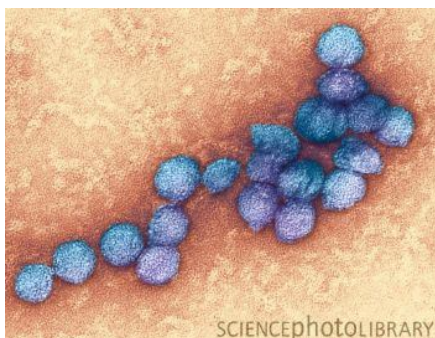
En Chile, las aves silvestres, nativas y migratorias, están sujetas a un sistema de vigilancia pasiva de la enfermedad del Virus del Nilo Occidental o West Nile. Las muestras de órganos (encéfalo y otros), necesarios para el diagnóstico, son obtenidos desde aves silvestres que resultan muertas durante la monitorización que realiza el SAG para influenza aviar (una o dos aves por captura) o desde las aves que son notificadas como muertas en algún punto del territorio nacional por parte de otras entidades estatales o particulares y que son colectadas por médicos veterinarios oficiales como parte del procedimiento de denuncias. Durante el 2008, el número de muestras colectadas en que se analizó Virus del Nilo Occidental alcanzó a 248, cuya distribución según origen se aprecia en el **Gráfico N° 2**. Se puede observar que la denuncia espontánea de la población o veterinarios oficiales es significativa (39%). Estas muestras son analizadas en el Laboratorio y Estación Cuarentenaria Lo Aguirre, mediante técnica rt-PCR en un paso, resultando el 100% negativas a Virus del Nilo Occidental. Así, no se ha detectado la presencia del virus en el país y se debe continuar la vigilancia de estas especies como parte del sistema de detección precoz de la introducción de nuevas enfermedades (5).

**Gráfico N° 2. Distribución según origen de las muestras analizadas para Virus West Nile a nivel nacional en aves silvestres. SAG. 2008**



Fuente: Informe Anual Vigilancia Sanitaria 2008. SAG

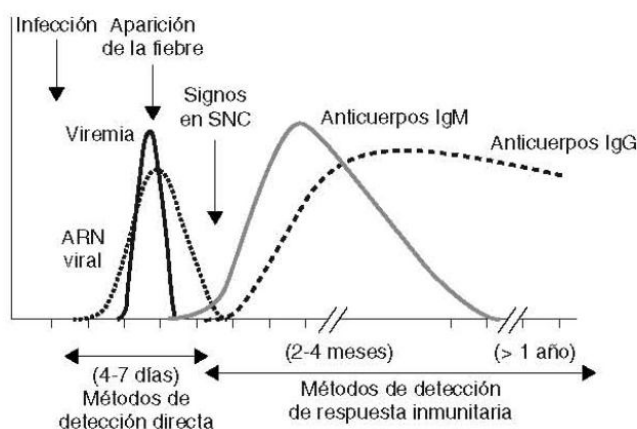
4. **Estudio de laboratorio:** La vigilancia de encefalitis por Virus West Nile se establece en Chile a través de una Circular Ministerial (1). En el ser humano la desaparición de la viremia coincide con la aparición de los síntomas de la enfermedad y de anticuerpos IgM neutralizantes, mientras que los anticuerpos IgG sólo comienzan a detectarse a la semana de aparecer los primeros síntomas de la enfermedad (Ver **Gráfico N° 3**).



En la fase aguda el diagnóstico puede hacerse por detección de anticuerpos específicos en suero o LCR por ELISA IgM. Se considera diagnóstico confirmado el incremento significativo en los títulos de IgG entre suero agudo y convaleciente. La presencia de IgM en líquido céfalo raquídeo se asocia con replicación intratecal del virus. Los resultados IgG o IgM positivos se confirman por neutralización para evitar reactividad cruzada entre algunos flavivirus (6). También puede

utilizarse rt PCR específico para West Nile que detecta ácidos nucleicos específicos en suero, LCR, tejidos humanos o animales, es útil en la fase aguda de la enfermedad, pero esta técnica no ha podido ser validada en el ISP por falta de un control positivo. En el Instituto, es posible secuenciar los amplificadores por genética molecular para confirmar si corresponden al virus. El cultivo debe efectuarse en un Laboratorio de Nivel de Bioseguridad 3. Las muestras que deben enviarse desde los niveles locales son LCR o suero bajo las condiciones de bioseguridad establecidas por el ISP. Nuestro laboratorio internacional de referencia es el CDC de Puerto Rico. De detectarse un brote en Chile en casos humanos, se incorporaría en ese momento el estudio de sangre y stem cells donadas en las regiones afectadas y exámenes de tamizaje en órganos sólidos donados. A nivel nacional, todo donante de sangre, tejidos u órganos sólidos con antecedente de viaje a las zonas afectadas debería diferir su donación hasta cumplidos 28 días de abandonar la zona de riesgo (7,8).

**Gráfico N° 3. Cinética de aparición de viremia y respuesta inmune en las infecciones por Virus West Nile**



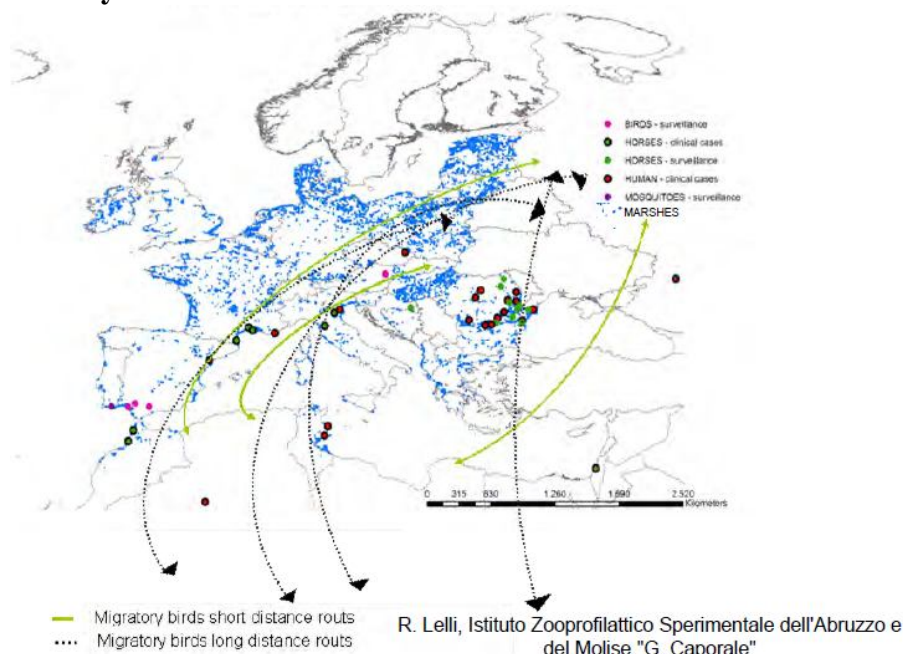
**Fuente: Ana Vásquez González. Universidad Complutense de Madrid (6)**

Los análisis filogenéticos basados en la secuencia nucleotídicas del genoma completo del virus West Nile, permiten su clasificación en a lo menos 5 linajes, mostrando entre ellos una divergencia de 20-25% (9). El linaje 1 presenta distribución mundial, pudiendo afectar humanos, caballos y aves. Este linaje incluye

dos clados: el 1a que incorpora aislamientos en Europa, África, Israel, América del Norte y el clado 1b representado por el subtipo australiano Kunjin (10). El linaje 2 se consideraba restringido a África Subsahariana y Madagascar, pero desde el 2004 ha sido detectado en Europa (11,12). El linaje 3 o virus Rasenburg fue identificado en la República Checa en 1997 (13). El linaje 4 se encuentra en el Cáucaso en 1988 (14) y el linaje 5 en India (15). Hasta la fecha no hay descritos casos en humanos por los linajes 3 y 4 y se desconoce si son capaces de infectar al hombre. El reciente brote en Europa corresponde a linaje 2, que se identificó por primera en Europa desde muestras de origen humano.

5. **Alerta en Europa:** A fines del 2008 se inicia en Italia un brote en humanos de Enfermedad neuroinvasiva de West Nile, los casos aumentan progresivamente desde 8 en el 2008 a 18 en el 2009 y comienza a expandirse a otros países de Europa, desplazándose desde el este a oeste. Lo anterior obliga en la primavera del 2010 a establecer un programa nacional de vigilancia tanto en humanos como veterinario y de vectores. Así en el 2011 está organizado un plan integrado regional. Durante el período 2008 a 2011 se han producido en Italia 43 casos de West Nile en cinco regiones del país con una tasa de mortalidad de 16%. La incidencia en la población en todo el período alcanzó a 0.5 x 100.000 habitantes. El programa de vigilancia y control se mantendrá durante todo el 2012. La enfermedad se detectó primero en caballos y luego en humanos. Están comprometidas varias provincias del país (16). En Grecia se han notificado 261 casos en humanos con 32 muertes, la mayoría en la región de Macedonia Central (17). Los adultos mayores son los más comprometidos. En Rusia se han notificado 13 casos en Voronez, más de 350 casos con 6 muertes en Volgograd y un muerto en Rostov (todos los fallecidos de edad avanzada). Turquía ha notificado 4 casos y 3 muertes (también en ancianos). Rumania lleva 15 casos con 2 muertes. Holanda presentó dos casos en turistas provenientes de Israel. En Israel han ocurrido 12 casos con 2 muertes en la región de Tel Aviv (18,19) En el **Mapa N° 1** de Europa se puede observar la coincidencia de las locaciones de casos humanos y en caballos y las vías migratorias de aves.

**Mapa N° 1. Vías migratorias de aves en Europa y casos de Fiebre de West Nile en humanos y caballos. 2008-2012.**





6. **Disponibilidad de vacuna:** La primera vacuna para uso en equinos, fue la de Fort Dodge Animal Health (Wyeth) que era una vacuna a base a virus completo inactivado y se empleó en Estados Unidos en el año 2002 frente a un brote que involucró 15.000 caballos, su empleo produjo un descenso de un 60% de los casos. Actualmente hay tres alternativas autorizadas para uso en equinos: una es la Protex West Nile que contiene virus conaripox recombinante (virus vCP2017). Se usa a partir de los 5 meses de edad y se administra a caballos jóvenes en forma de dos inyecciones en los músculos del cuello. La primera a los 5 meses y la segunda de 4 a 6 semanas después. La protección comienza 4 a 6 semanas y dura un año. La cepa vacunal vCP2017 es un complejo canoripox “transportador” al que se ha añadido un gen que le permite producir parte del virus West Nile: las proteínas M y E. Los virus canaripox no se propagan ni multiplican en los caballos vacunados. Al vacunarse, el caballo reconoce las proteínas Pre-M y Pre-P del West Nile como extrañas y elabora anticuerpos contra ellas. Así el sistema inmune del caballo produce anticuerpos más rápido, lo que lo protege de la mortalidad de la enfermedad. Otra alternativa es la vacuna Prevenile, que usa el virus vacunal de la fiebre amarilla y se forma una quimera Virus del Nilo/Fiebre amarilla por medio de tecnología molecular y confiere protección adecuada. La otra es la vacuna recombinante Recombitex, que utiliza un vector modificado por tecnología recombinante, diseñada por Merial Animal Health (20). Además existe una vacuna muy prometedora creada por el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas (NIAID, USA) donde se reemplazan segmentos específicos de material genético de un virus relacionado con el West Nile, el virus serotipo Den-4, con las proteínas del Virus West Nile, creando una vacuna híbrido, que confiere protección (21,22).



No existe vacuna disponible para el hombre, aunque varios laboratorios están llevando a cabo investigaciones en la materia Sin embargo, en atención a la baja incidencia en humanos, es poco probable que resulte costo-efectiva para uso en salud pública, a no ser que la enfermedad aumente su incidencia considerablemente respecto a lo que ha sido en los últimos años (23).

7. **Comentario del editor:** Llama la atención que un agente infeccioso que tuvo una relativamente rápida propagación y agresividad en el viejo continente y en Estados Unidos, en el resto del continente americano haya tenido, por el momento, una evolución muy lenta, aunque teóricamente, se dan las condiciones como para que se propague igual que otras patologías endémicas como el dengue, fiebre amarilla, etc. Sabemos que en el caso del virus West Nile, los reservorios naturales deben adaptarse a ecosistemas nuevos y que debe competir o compartir con otros flavivirus sudamericanos por los mismos huéspedes y ecosistemas. Un elemento poco conocido es el rol que pueden jugar los anticuerpos heterólogos a otros virus del complejo del Virus de la Encefalitis Japonesa (JEV) como el de la encefalitis de St Louis, que poseen las aves y otros vertebrados. En cualquier país de Sudamérica, una amplificación enzoótica altamente eficiente por aumento de la población de aves infectadas y de mosquitos, produciría una epizootia aviar y equina que aumentaría el riesgo en los humanos. En Sudamérica, estaríamos probablemente, en lo que

podríamos denominar: un momento epidemiológico de equilibrio inestable de plazo indefinido. Todo dependería de la susceptibilidad de las especies aviarias migratorias de la región, de la competencia de las múltiples variedades de mosquitos (que van más allá del *Culex*) y de las condiciones medioambientales prevalentes en la región.

En los últimos años han “despertado” enfermedades cuyos agentes causales no se



conocían o se habían aislado sin identificar, son las llamadas “emergentes” o “reemergentes” como la fiebre del Nilo Occidental. De pronto renacen con tal fuerza que es difícil su manejo y control. Este fenómeno es parte de la dinámica complejidad de la ecología del planeta, que se altera por cambios sociales, culturales, económicos, ambientales, demográficos. Así ocurre con las migraciones, la

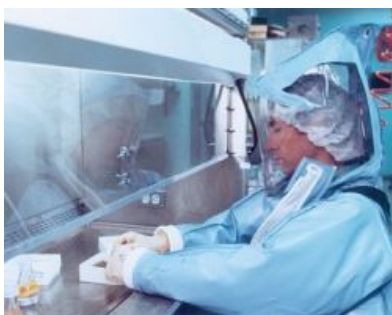
deforestación indiscriminada, el comercio de especies silvestres, destrucción o invasión de hábitats naturales para extracción de petróleo crudo (Amazonía), desarrollo agrícola y finalmente: el nunca justamente ponderado: calentamiento global (disminución de la capa de ozono).

## 8. Referencias:

1. Circular N° B51/ 17 del 28 de abril, 2006. Sistema de Vigilancia de encefalitis del Nilo Occidental (West Nile). Ministerio de Salud.
2. Decreto 6214 de fecha 14.12.2006. Servicio Agrícola Ganadero.
3. Informe de la Reunión del grupo de trabajo de la OIE sobre las enfermedades de los animales salvajes. 73° Sesión General, Paris, 22-27 mayo 2005. Organización Mundial de Sanidad Animal(OIE).
4. Situación sanitaria equina en Chile. Resultados vigilancia epidemiológica, primer semestre del 2011. Servicio Agrícola Ganadero. SAG.
5. Situación Sanitaria animal en Chile. 2008. División de Protección pecuaria. Vigilancia Epidemiológica. SAG. P 33-34.
6. Vásquez A. Búsqueda de flavivirus en mosquitos de humedales españoles: Análisis moleculares del virus West Nile y otros flavivirus. Universidad Complutense de Madrid. 2010. Memoria para optar al grado de Doctor.
7. Centro Nazionales Sangue. Ulteriori indicazioni per la sorveglianza e la prevenzione della trasmissione trasfusionale dell'infezione da West Nile Virus (WNV) nella stagione estivo-autunnale 2011. Rome: National Blood Center; 14 July . Italian.
8. Centro Nazionales Sangue. Ulteriori indicazioni per la sorveglianza e la prevenzione della trasmissione trasfusionale dell'infezione da West Nile Virus (WNV) nella stagione estivo-autunnale 2011. Rome: National Blood Center; 14 July . Italian.
9. Sotelo E, Fernández-Pinero J, Jiménez-Clavero A. La fiebre/encefalitis por virus West Nile: preemergencia en Europa y situación en España. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2011. Doi:10.1016
- 10.Lanciotti RS, Ebel GD, Deubel V, Kerst AJ, Murri S, Meyer R. Complete genome sequences and phylogenetic analysis of West Nile virus strains isolated from the United States, Europe, and the middle East. Virology. 2002;298: 96-105.
- 11.Sirbu A, Ceinau CS, Panculescu-Gatej RI, Vásquez A, Tenorio A, Rebreanu R. Outbreak of West Nile infection in humans, Romania, July to October 2010. Euro Surveill. 2011; 16

- 12.Papa A, Bakonyi T, Xanthopoulos K, Vázquez A, Tenorio A, Nowotny N. Genetic characterization of West Nile virus lineage 2. Greece.2010. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:920-2.
- 13.Bakonyi T, Hubalek Z, Rudolf I, Nowotny N. Novel flavivirus or new lineage of West Nile virus, central Europe. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11: 225-31.
- 14.Lvov DK, Butenko AM, Gromashevsky VL, Kovtunov AI, Philipov AG, Kinney R. et al. West Nile virus and other zoonotic viruses in Russia: examples of emerging-reemerging situations. *Arch virol Suppl.* 2004; 8: 5-96
- 15.Bondre VP, Jadi RS, Mishra AC, Yergolkar PN, Arankalle VA. West Nile virus isolated in India: evidence for a different genetic lineage. *J Gen Virol.* 2007; 88: 875-84.
- 16.Rizzo C, Salcuni P, Nicoletti L, Ciufolini MG, Russo F, Masala R, Frongia O, Finarelli AC, Gramegna M, Gallo L, Pompa MG, Rezza G, Salmaso S, Declich S. Epidemiological surveillance of West Nile neuroinvasive disease in Italy, 2008 to 2011. *Eurosurveillance*, Volumen 17, Issue 20, 17 may 2012.
- 17.European Centre for Prevention and Disease Control. West Nile virus outbreak in Greece (on line) sept 2010.
- 18.Roberts H, López M. West Nile Virus across Europe. Preliminary Outbreak Assessment. Department of Environment, Food and rural Affairs. Global Animal Health-International Disease Monitoring. Sept 2010.
- 19.Global Alert and Response (GAR). WHO. West Nile Virus Infection (WNV) in Europe. August 11, 2011.
- 20.Arroyo J, Millar C, Catalou J, Myers G, Rattenree M, Trent D. Chimevirax, West Nile Virus Live-Attenuated Vaccine: Preclinical Evaluation of Safety, Immunogenicity and Efficacy. *J Virol.* 2004; 78(22): 12497-12507.
- 21.Centers for Infectious Disease Research and Policy (CIDRAP). West Nile shot for horses is first licenced DNA Vaccine. 2005.
- 22.Hernández R, Bravo L, Morón D, Armas E, Girón B, Aponte C. El Virus del Nilo Occidental: Revisión. *Revista del Instituto Nacional de Higiene.* Rafael Rengel, 2009; 40(1).
- 23.Zohrabian A, Hayes E, Petersen LR. Cost- effectiveness of West Nile virus vaccination. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(3): 375-380.

Directora ISP: Dra. María Teresa Valenzuela Bravo



**Departamento de Asuntos Científicos**