

NOTAS SOBRE LA ENFERMEDAD DE WEST NILE: EPIDEMIOLOGIA, PATOLOGIA Y PREVENCIÓN

M. de los Angeles Calvo Torras y Esteban Leonardo Arosemena Angulo

Introducción

La fiebre por el virus West Nile (VWN, traducido en ocasiones como Virus del Nilo Occidental, VNO) es una enfermedad infecciosa transmitida por picadura de mosquitos. Este virus fue aislado por primera vez en 1937 en el distrito West Nile de Uganda, y entre los años 50 y 80, fue aislado de mosquitos, aves y mamíferos en distintos países de Europa, África, Australia e India, produciendo casos sintomáticos en humanos de forma esporádica. Sin embargo, en los últimos años, ha surgido en forma de brotes y epidemias con una importante proporción de casos graves en regiones templadas de Europa y América del Norte, convirtiéndose en una amenaza de salud pública, humana y animal.

La Organización Mundial de la Salud considera la Fiebre por el virus del West Nile (VWN) como una enfermedad re-emergente en Europa desde 1996 y emergente en EEUU y en otros países americanos desde 1999, por lo que según el Reglamento Sanitario Internacional (2005) se considera su notificación a la OMS como “evento que puede tener repercusiones de salud pública graves, es inusual o inesperado y se puede propagar internacionalmente con rapidez”.

En este mes de agosto y hasta la fecha (23/08/2020) se han confirmado 39 casos en Andalucía, de los cuales ocho están ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos y se han notificado dos fallecimientos.

En España, en el mes de septiembre de 2010, el Ministerio de Medio Ambiente, Medio Rural y Marino notificó la detección del virus en varias explotaciones de équidos de Cádiz, Sevilla y Málaga.

Posteriormente, a partir de la vigilancia activa humana, implementada tras la identificación de los focos en caballos, se detectaron dos casos humanos de meningoencefalitis por VWN asociados a este brote, en residentes en las zonas afectadas de Cádiz.

En los años posteriores se detectó actividad del virus en equinos en distintas provincias: 2011 (Cádiz), 2012 (Cádiz), 2013 (Huelva y Sevilla), 2014 (Cádiz, Huelva y Sevilla), 2015 (Cádiz, Huelva y Sevilla) y 2016 (Cádiz, Huelva, Sevilla y Córdoba).

En 2016 se detectaron tres casos humanos en la provincia de Sevilla, distrito Aljarafe.

Fuera de Andalucía, en septiembre del 2014 se identificó por primera vez un foco de VNO en una explotación equina de Castilla-La Mancha (Almodóvar del Campo, Ciudad Real) y en septiembre del 2015 se notifica el primer caso de VNO en equinos en Extremadura (Don Benito, Badajoz).

En Cataluña, la vigilancia se basa en la vigilancia activa (en aves y équidos que no presentan ningún tipo de sintomatología) y en la vigilancia pasiva (en aves o équidos con sintomatología compatible con la enfermedad, fundamentalmente trastornos neurológicos o encontrados muertos) en toda Cataluña. Este programa se lleva a cabo en el CRESA (Centre de Recerca en Sanitat Animal) y la primera detección en Cataluña de la circulación del VWN, se llevó a cabo a partir de muestras de un caballo procedente de Vilanova i la Geltrú (comarca del Garraf) en el año 2018. El caballo era un macho castrado de la raza Hannoveriana que participa en la disciplina de doma clásica. Presentaba signos clínicos compatibles con la fiebre del West Nile: ataxia (parálisis-paresia), incoordinación, movimientos anormales, afectación de los nervios craneales, fasciculaciones musculares y debilidad.

Este fue el primer foco del VWN en caballos detectado en Cataluña, aunque ya se había detectado en aves el año anterior, en ese caso se pudo determinar el linaje del virus siendo linaje 2.

Este año ha habido un aumento de casos confirmados en humanos en Europa respecto a los años anteriores. Esto se cree que se debe en gran parte al inicio temprano de la temporada de transmisión 2018 en la Región Europea, que normalmente dura de julio a octubre. La temporada de este año se ha caracterizado por las altas temperaturas y los largos períodos de lluvia, seguidos por el clima seco. Tales condiciones climáticas han sido propicias para la reproducción y reproducción de mosquitos según la OMS.

Estos brotes en équidos y humanos han puesto de manifiesto la circulación del virus en España a partir de 2010. Con anterioridad sólo se había detectado un caso humano de forma retrospectiva en el año 2004, aunque había evidencias de su circulación mantenida en aves.

En este trabajo se aporta a modo de revisión, un resumen de las características del virus así como su epidemiología, patologías que desencadena y prevención. Recientemente los científicos alertan que el virus podría extenderse a toda la Península Ibérica

CARACTERISTICAS DEL VIRUS

El virus West Nile (VWN) es un Arbovirus perteneciente a la familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus* y se incluye en el serocomplejo del virus de la encefalitis japonesa.

Es un virus con envoltura de unos 50 nm de diámetro, cuyo genoma consiste en una cadena sencilla de ARN de polaridad positiva (11 kb), codifica una poliproteína de unos 3.000 aminoácidos que, mediante la acción de proteasas virales y celulares, da lugar a 3 proteínas estructurales (cápsida [C], premembrana [prM] y envoltura [E]) y 7 proteínas no estructurales (NS) implicadas en la replicación del genoma². Se han descrito 5

linajes genéticos del VWN3. Los virus de los linajes 1 y 2 afectan a humanos, caballos y aves. El linaje 1 presenta distribución mundial. Los virus del linaje 2 se localizaban en África Subsahariana y Madagascar, hasta que, a partir de 2004 aparecen en Europa (Hungría, Rusia, Rumania, Grecia) ocasionando grandes brotes con numerosos casos de enfermedad neuroinvasiva. Se ha descrito un linaje 3 en Centroeuropa (República Checa) en mosquitos, sin que se haya detectado patogenicidad en mamíferos, y un linaje 4 en garrapatas de la región del Cáucaso. En la India se han encontrado cepas pertenecientes al linaje 5 en fuentes diversas (mosquito, murciélago, humano). Recientemente, se ha propuesto un nuevo linaje para una cepa detectada en mosquitos en España.

El primer caso descrito fue en una mujer del distrito del West Nile de Uganda en 1937 que presentaba un estado febril. El nombre se debe a la ubicación donde fue detectado por primera vez y la traducción como Virus del Nilo, puede inducir a error. En América del Norte se ha establecido como una epidemia estacional, que se recrudece en el verano y se mantienen durante los meses de otoño.

Ciclo vital y Epidemiología

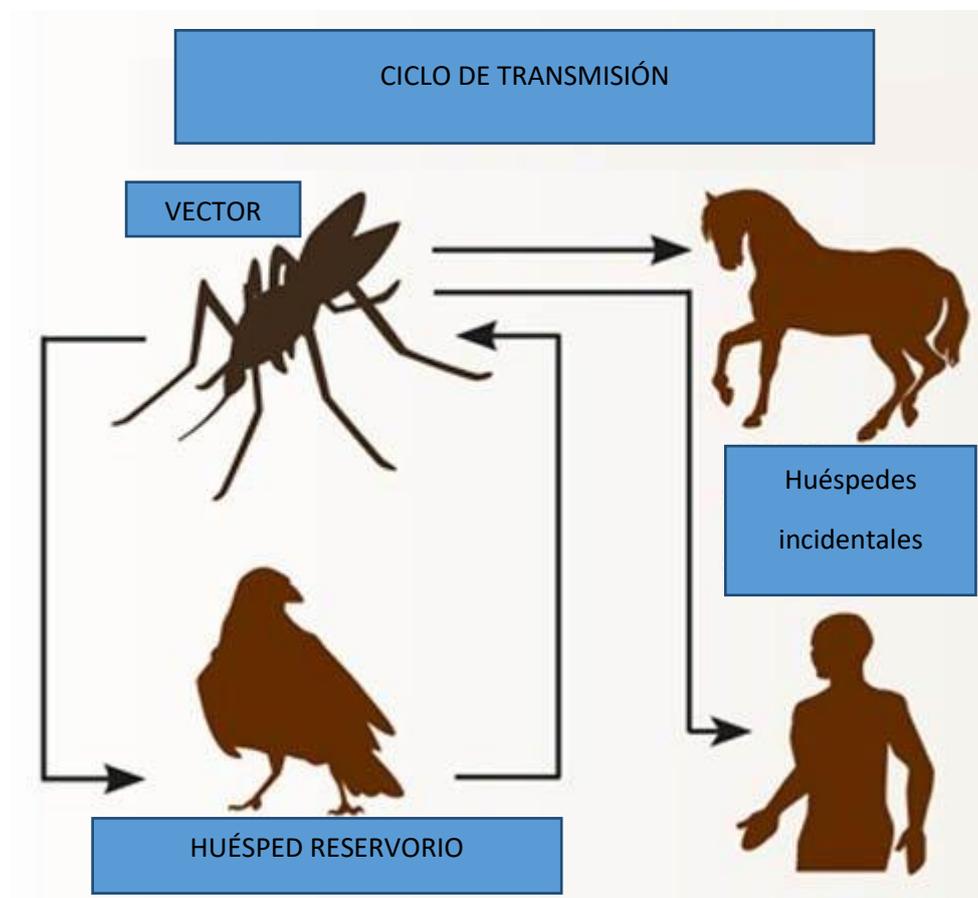
El VWN es un Arbovirus, término que nos indica que se transmite principalmente por picadura de artrópodos, en este caso mosquitos. Habitualmente el virus presenta un ciclo selvático o rural, durante el que circula entre aves y mosquitos ornitofílicos. El VWN es capaz de infectar a un amplio rango de especies, tanto de vectores como de hospedadores vertebrados. Entre los vectores, se han identificado hasta 40 especies de mosquitos capaces de actuar como vectores, principalmente del género *Culex*, algunas de cuyas especies están ampliamente difundidas en la Península Ibérica. Cabe también destacar que entre las aves que actúan como hospedadores se sabe que algunas passeriformes sufren viremias muy elevadas, lo que las hace especialmente eficaces en la transmisión del virus. Ocasionalmente, y favorecido por condiciones ambientales particulares, a menudo relacionadas con el clima, del ciclo rural puede pasar a un ciclo urbano en el que participan especies de aves sinantrópicas y mosquitos que actúan como vectores “puente” entre las aves y los mamíferos. En estas circunstancias se producen las graves epidemias con elevada incidencia en humanos.

La infección puede persistir en distintos órganos de aves y mamíferos como los roedores, por lo que el contagio también se puede producir cuando aves rapaces o carroñeras se alimentan de estos animales. El papel epidemiológico de la transmisión oral entre aves, sin embargo, no está claro. Se cree que puede representar un mecanismo de supervivencia del virus durante el invierno en áreas de clima templado. También se ha demostrado transmisión fecal-oral entre aves y una transmisión transovárica en mosquitos, y ambos mecanismos podrían estar involucrados también en la supervivencia del virus durante invierno, aunque el papel real de ambos fenómenos en la epidemiología del VWN no está demostrado. Se ha observado que la vía de transmisión transovárica es poco eficiente y no parece suficiente para mantener la infección en sucesivas generaciones de vectores.

Las aves migratorias tienen un papel muy importante en la distribución y propagación del VWN, reintroduciendo ocasionalmente el virus en las zonas templadas cuando regresan de sus áreas de migración en invierno en las que éste es endémico. Sin

embargo, el virus puede persistir en zonas templadas durante largo tiempo. Cuando ésto ocurre, las aves que actúan como hospedadores locales (no necesariamente migratorias), juegan un papel importante en la dispersión del virus a corta y media distancia. Las aves más frecuentes son de la familia de los *Corvidae*

El VWN puede infectar a otros vertebrados, entre los que sobresalen los caballos y el hombre, como consecuencia de que los mosquitos portadores lo inoculan a través de sus picaduras. Si bien estas especies de mamíferos son susceptibles a la enfermedad, constituyen una vía muerta para la transmisión, ya que la viremia que se alcanza en ellos no es suficiente para infectar de nuevo a otro mosquito; por ello se consideran hospedadores accidentales.



Ciclo de transmisión del virus. adaptado de Clínica Veterinaria Equina

Ocasionalmente, en humanos se ha descrito transmisión vertical intrauterina o durante la lactancia, y también a través de transfusiones sanguíneas y trasplante de órganos. Se ha descrito la transmisión transplacentaria tras una infección en el segundo trimestre, con un cuadro de coriorretinitis, lisencefalia y pérdida de sustancia cerebral en el feto. Sin embargo, en otro estudio ninguno de los bebés nacidos vivos de 71 mujeres infectadas durante el embarazo tuvieron malformaciones vinculadas a la infección, ni evidencia de infección congénita.

Asimismo, se ha demostrado la transmisión accidental del VWN en el laboratorio, por heridas y laceraciones producidas de forma accidental mientras manipulaban fluidos y tejidos contaminados. Por ello, se hace necesario extremar las precauciones al realizar necropsias y manipular animales y objetos potencialmente contaminados al objeto de minimizar los riesgos de exposición

El WNV no se transmite por contacto directo con una persona infectada.

En el ser humano el valor más álgido de viremia aparece a los 4-8 días post-infección y es de corta duración, por lo que es insuficiente para contribuir al ciclo biológico. La IgM aparece cuando se resuelve la viremia y con la aparición de los síntomas.

Aunque el VWN infecta principalmente a aves, es capaz de infectar a mamíferos y producir enfermedad tanto en caballos como en humanos. La mayoría de las infecciones por VWN en humanos son asintomáticas. Tan sólo un 20% desarrolla un cuadro clínico, generalmente leve y autolimitado. La forma neuroinvasiva de la enfermedad se presenta en menos del 1% de los infectados.

La época de máxima incidencia de infección por VWN coincide con el pico de actividad de las poblaciones de mosquitos, que en las regiones templadas tiene lugar del verano al otoño. A final del otoño hay mayor riesgo de transmisión a mamíferos, al producirse durante el verano varios ciclos de replicación en aves y mosquitos, por lo que un elevado número de mosquitos estarían infectados.

Los humerales con abundancia en aves y mosquitos constituyen el entorno ideal para la circulación del VWN. Ésta puede ocurrir inadvertidamente en entornos rurales y cuando este ciclo rural se traslada a un ciclo urbano es cuando observamos casos clínicos en caballos y en el hombre.

La mortalidad por VWN observada en las aves americanas es muy superior a la observada en aves en Europa. Son varios los factores que podrían estar implicados en esta diferencia entre aves de ambos lados del Océano, fundamentalmente se han descrito diferencias en la resistencia de las aves a la infección. Por otro lado, la virulencia intrínseca del VWN que se introdujo en Nueva York en 1999 es probablemente más alta que la de muchas cepas circulantes en Europa. Por último, la transmisibilidad del virus parece ser mayor en Norteamérica, dado que los brotes en Europa son generalmente restringidos y autolimitados, y por el contrario en Norteamérica, la expansión del VWN desde 1999 ha sido explosiva, afectando a miles de seres humanos, aves y caballos, con elevada morbimortalidad

En los últimos años se han producido varios brotes de VWN en Europa, y aunque su magnitud y gravedad han sido menores que en América, la infección parece estar resurgiendo con una mayor patogenicidad (con elevada tasa de enfermedad neuroinvasiva) y en áreas en las que previamente no se habían declarado casos, como los brotes declarados en Rumania (1996), Rusia e Israel. En las últimas décadas ha aumentado la detección de VWN en diferentes países del Mediterráneo (Francia, Italia, Marruecos, Israel, Túnez). Durante el verano de 2010, Rumania y Grecia registraron 2 brotes en el humanos por VWN del linaje 2, con tasas de letalidad del 8,8 y el 16,7%, respectivamente. Los brotes ocurrieron en años con veranos muy calurosos precedidos

por fuertes lluvias, en áreas cercanas a ríos que constituían importantes rutas migratorias de aves.

Las primeras actuaciones en España respecto a la vigilancia de VWN se iniciaron en el año en 2003 a cargo de la Red EVITAR (Enfermedades Víricas Importadas Transmitidas por Artrópodos o Roedores). Los estudios llevados a cabo han demostrado circulación del virus en aves y caballos. La primera vez que se detecta infección humana en España es en 2004, en un caso de meningitis. En septiembre de 2010, se diagnosticaron otros 2 casos de meningoencefalitis en varones de Cádiz, coincidiendo con un brote de VWN que afectó a 44 caballos de las provincias de Cádiz, Sevilla y Málaga y produjo 9 muertes en estos animales. Aunque no se realizaron estudios de seroprevalencia en humanos, la detección de 2 casos de infección neurológica humana en el contexto de un brote en caballos en una zona de especial vigilancia del virus, hace suponer que un número muy superior de personas tuvo infección asintomática o leve por VWN en esta área. Actualmente existe un Plan Nacional para la Vigilancia de la Encefalitis por VWN35 que se activa desde marzo-abril hasta finales de noviembre.

Los objetivos del plan de vigilancia son: detectar circulación del virus en una zona y disponer de la información para valorar el riesgo de enfermedad desde el punto de vista de la sanidad animal y de la salud pública, para así adoptar las medidas específicas de control.

En el ámbito veterinario, la vigilancia se centra en mosquitos, aves y caballos. Las principales zonas a vigilar son los humedales de España (Parque Nacional de Doñana y humedales de Cataluña, Valencia, Murcia y Baleares).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN EN HUMANOS

Aproximadamente, el 80% de las personas con infección por VWN permanece asintomático y un 20% desarrolla infección clínica, denominada fiebre por VWN; de éstos, menos del 1% desarrolla enfermedad neuroinvasiva.

El período de incubación de la infección es de 2-14 días.

Aproximadamente 1 de cada 5 personas que están infectadas presentarán fiebre junto con dolor de cabeza, mialgias, artralgias, náuseas, vómitos y adenopatías o erupción maculopapular, no pruriginosa, que predomina en torso y extremidades, sin afectar a palmas y plantas.

Los síntomas graves se dan en aproximadamente 1 de cada 150 personas infectadas con el virus. Éstos pueden incluir fiebre alta, dolor de cabeza, rigidez del cuello, estupor, desorientación, coma, temblores, convulsiones, debilidad muscular, pérdida de la visión, entumecimiento y parálisis. Estos síntomas pueden durar varias semanas y los efectos neurológicos pueden ser permanentes.

La enfermedad neuroinvasiva (meningitis, encefalitis, parálisis flácida aguda) se desarrolla en menos de 1%, aunque conlleva una tasa de mortalidad de aproximadamente el 10%.

Aproximadamente dos tercios de las personas que desarrollan una parálisis permanecen con debilidad significativa en las extremidades afectadas.

Un estudio de seguimiento en personas con viremia en sangre para el virus sugirió que las personas más jóvenes eran más propensas a desarrollar la enfermedad pero que en las de edad avanzada aumentaa considerablemente el riesgo de enfermedad neuroinvasiva, particularmente la encefalitis.

La recuperación completa es la norma para los pacientes con fiebre con un proceso ocasionado por el West Nile. A pesar de ello, los síntomas iniciales, especialmente la fatiga extrema, pueden prolongarse o ser un precipitante en la muerte de personas de edad avanzada o con condiciones medicas subyacentes. Las secuelas de la encefalitis son variables y pueden no correlacionarse con gravedad de la enfermedad inicial.

Al igual que en otras infecciones virales neuroinvasivas, los pacientes infectados continúan manifestando síntomas y anomalías medibles en los exámenes neurológicos después de la infección.

En relación a la recuperación, el tiempo observado es de alrededor de dos años, aunque un 40% de los participantes en un estudio continuó presentando síntomas 8 años más tarde.

Entre los casos no hospitalizados, después de la infección, se ha observado con una mayor frecuencia manifestación deastenia, depresión e hipersomnia frente a los casos ingresados con afectación neurológica.

La mayoría de las personas con este tipo de enfermedad se recuperan completamente, sin embargo, la fatiga y la debilidad pueden durar semanas o meses. Recuperarse de la enfermedad grave puede llevar varias semanas o meses. Algunos de los efectos neurológicos pueden ser permanentes. Debe tenerse en cuenta que aproximadamente el 10 % de las personas que presenten infección neurológica debido al VWN, pueden fallecer.

Se presenta normalmente como un síndrome seudogripal con síntomas inespecíficos como fiebre, mialgia, fatiga, malestar general, cefalea, exantema maculopapular, vómitos, diarreas y ocasionalmente linfadenopatía.

La enfermedad neuroinvasiva ocurre tras un período de viremia, por la penetración del virus a través de la barrera hematoencefálica e invasión directa de las neuronas, principalmente del bulbo raquídeo, ganglios basales y asta anterior de la médula espinal. Los estudios serológicos indican que por cada caso de enfermedad neuroinvasiva tienen lugar 150 infecciones por VWN.

En la enfermedad neuroinvasiva por VWN se presentan 3 síndromes: encefalitis, meningitis y un síndrome similar a la poliomiелitis (pseudopoliomiелitis).

Se desconoce si estos 3 síndromes son la consecuencia de diferentes fases de un espectro clínico continuo o si, por el contrario, son diferentes entidades clínicas.

Las encefalitis representa el 55-60% de los cuadros de enfermedad neuroinvasiva por VWN, las meningitis el 35-40% y las pseudopoliomiелitis el 5-10%, aunque estas tasas varían en el contexto de una epidemia local o estacional.

Otras manifestaciones asociadas a la enfermedad neuroinvasiva por VWN son: cerebelitis, neuropatía craneal, polineuropatía, radiculopatía, coriorretinitis, rabdomiólisis y neuritis óptica. Aunque muy infrecuentemente, se han descrito casos de pancreatitis, hepatitis, uveítis, miocarditis, orquitis y vitritis.

En un mismo paciente se pueden dar varios de estos síndromes a la vez.

La meningitis, se manifiesta habitualmente con fiebre, cefalea, fotofobia, fonofobia y rigidez de nuca. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) demuestra pleocitosis, generalmente inferior a 500 leucocitos/l, con predominio linfocitario y valores de glucorraquia normales, son signos inespecíficos compatibles con una meningitis aséptica. Encefalitis.

La encefalitis por VWN tiene lugar cuando la infección invade el parénquima cerebral. Los síntomas más frecuentes son comunes a cualquier encefalitis viral, e incluyen fiebre, cefalea, alteración del nivel de conciencia y signos y síntomas neurológicos focales: disartria, temblores, ataxia, movimientos involuntarios y parkinsonismo. También se han descritos otros síntomas como vómitos (30- 75%), seguidos de diarrea (15-35%) y exantema (5-15%).

La presencia de debilidad grave e hiporreflexia en un paciente con meningoencefalitis podría hacer sospechar una infección por VWN. A diferencia de otras encefalitis, éstos son síntomas frecuentes en los casos de encefalitis por VWN, en ausencia de trastornos sensoriales. Otros hallazgos diferenciales son neuropatía craneal (20%), discinesias y anomalías oculares.

Los hallazgos patológicos son inespecíficos e incluyen nódulos microgliales, inflamación crónica perivascular, y pérdida neuronal variable y necrosis. La mayoría de los pacientes con meningitis o encefalitis por VWN se recupera en un período variable que va de días a meses, aunque el pronóstico de los pacientes con encefalitis es más grave.

En pacientes inmunodeprimidos la encefalitis es la enfermedad más común. Los individuos trasplantados de órgano sólido tienen un riesgo 40 veces superior que los pacientes inmunocompetentes de sufrir una infección neuroinvasiva por VWN. También se han descrito casos de encefalitis por VWN en pacientes con trasplante de precursores hematopoyéticos.

Cerca del 10% de los pacientes hospitalizados en Nueva York en el brote de 1999 desarrolló un síndrome similar a la poliomielitis. Puede presentarse aisladamente o en combinación con meningitis o encefalitis en un mismo paciente. A diferencia de la encefalitis, más frecuente en ancianos, la pseudopoliomielitis por VWN no tiene preferencia de edad. El cuadro es de evolución rápida (24-48 h). La característica clínica más frecuente es la parálisis flácida asimétrica, acompañada de hiporreflexia o arreflexia de los miembros afectados. Puede afectar a los 4 miembros o a uno solo. En algunos casos aparece insuficiencia respiratoria que requiere intubación endotraqueal.

En un 30% de los pacientes también tiene lugar disfunción del intestino y vejiga urinaria. Los primeros síntomas se definen como síndrome seudogripal seguido de rigidez de nuca y alteración del estado mental. En los casos descritos en la bibliografía,

los pacientes con pseudopoliomielitis por VWN no eran inmunodeprimidos. En la fase avanzada de la enfermedad aparece atrofia muscular, y algunos estudios publicados refieren secuelas neurológicas. Los estudios patológicos demuestran signos y síntomas derivados de la inflamación aguda del asta anterior de la médula espinal por mecanismos debidos a efectos directos del virus, o derivados de la respuesta inmune.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DE INFECCIÓN HUMANA

Para el diagnóstico de laboratorio se pueden utilizar métodos indirectos como la detección de anticuerpos frente a VWN en LCR y suero, y métodos directos como las técnicas de amplificación del ARN viral y cultivo celular.

BIOSEGURIDAD

El VWN está clasificado como un agente infeccioso de nivel 3 de bioseguridad. Se ha demostrado infección adquirida en personas por motivos laborales, como trabajadores en laboratorios y criadores de pavos. El VWN puede estar presente en sangre, suero, tejidos y LCR de personas infectadas.

La inoculación parenteral es la vía principal de contagio. La manipulación de muestras clínicas para diagnóstico que no implique cultivo virológico ni riesgo de amplificación de virus vivo se puede realizar en un laboratorio 2 de bioseguridad, con equipamientos y material de protección adecuados.

La manipulación de cultivos celulares, órganos y tejidos infectados está restringida a laboratorios que dispongan de nivel 3 de bioseguridad.

Métodos indirectos

El diagnóstico de la infección por VWN se basa esencialmente en la demostración de anticuerpos IgG y/o IgM en el paciente infectado. La demostración de IgM específica frente a VWN en suero se considera diagnóstica de una infección reciente.

La toma de la muestra de suero debe realizarse entre los días 8 y 21 del inicio de los síntomas. Por ello pueden darse casos de falsos negativos cuando la sangre se extrae antes del 8.º día o después del día 21. Se han descrito casos en los que la IgM anti-VWN puede persistir positiva hasta 1 año; en estos casos, una determinación positiva aislada puede no ser indicativa de infección. Por tanto, para el diagnóstico definitivo de la infección se recomienda la toma de sueros pareados de fase aguda y fase convaleciente para demostrar seroconversión o aumento de 4 veces el título de anticuerpos IgG específicos.

En muy raras ocasiones se diagnostica infección leve por VWN, ya que no está incluida en el perfil serológico compatible con síndrome febril en nuestro medio.

En este contexto, la detección de IgM antiVWN en el suero de un paciente puede ser diagnóstica de enfermedad neuroinvasiva.

El diagnóstico definitivo de infección neurológica se puede realizar mediante demostración de IgM específica en LCR.

La técnica recomendada para detectar anticuerpos frente a VWN es el sistema ELISA. Existen algunos kits comerciales para realizar tests serológicos, mediante ELISA e inmunofluorescencia (IF), para detección de IgG e IgM específica frente a VWN52.

Deb tenerse en cuenta que en determinadas áreas geográficas en las que co-circulan otros *Flavivirus* se pueden dar reacciones cruzadas. Por ello, ante una prueba serológica positiva (ELISA, IF) es necesario confirmar el caso mediante otra técnica más específica, como la neutralización del efecto citopático. Para determinar reacción cruzada con otros *Flavivirus*, se deben incluir en esta prueba como antígenos, además de VWN, otros *Flavivirus* que se sospeche que estén presentes en la zona. Si el título de anticuerpos neutralizantes frente al VWN es ≥ 4 veces el título obtenido frente a los otros *Flavivirus*, la serología se atribuye a una respuesta específica frente al VWN.

Existen reactivos comerciales para detección de genoma de VWN en muestras clínicas, principalmente basados en técnicas de RT-PCR en tiempo real.

La rentabilidad de estas pruebas frente a la serología depende de varios factores: 1. El tipo de paciente. Aunque la serología es la técnica de referencia para el diagnóstico de infección por VWN, la RT-PCR es especialmente útil en trasplantados de órgano sólido y de precursores hematopoyéticos, en los que la serología ha demostrado dar falsos negativos. 2. Momento de toma de la muestra. En los casos humanos de infección por VWN descritos en España, el diagnóstico de confirmación fue exclusivamente serológico. La incapacidad para detectar ARN del VWN pudo deberse, en parte, al retraso en la sospecha diagnóstica y, por tanto, en la toma de la muestra. 3. Dianas del genoma. Dado el alto grado de variabilidad genética en el VWN, la RT-PCR debe dirigirse a regiones conservadas para detectar cualquier variante y, fundamentalmente, los linajes 1 y 2, que son los que afectan al hombre. 4. Cultivo El VWN se propaga en diversas líneas celulares de mamíferos, como Vero y BHK-1, así como en células de embrión de pollo y en diversas líneas celulares de mosquitos.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la infección es de soporte, no existe un tratamiento específico..

Se pueden administrarr analgésicos para reducir la fiebre y aliviar algunos síntomas.

En los casos más graves, es imprescindible la hospitalización de los pacientes.

PREVENCIÓN Y CONTROL

La mejor prevención es evitar las picaduras de mosquitos: usar repelentes de insectos y llevar ropa de colores claros y mangas largas, poner mallas mosquiteras en ventanas y dormitorios. Comprobar regularmente que no hay zonas cerca de la casa que puedan albergar agua estancada donde se reproducen los mosquitos

Vacuna:

Con respecto a una posible vacuna humana cabe destacar:

- A pesar de existir varios estudios en fase 1 y 2 con resultados preliminares prometedores, los ensayos de fase 3 no han sido llevados a cabo por el desconocido potencial de mercado de la vacuna y dificultades logísticas en la realización de un ensayo fase 3 de una enfermedad con brotes muy esporádicos y en áreas muy dispersas, es por eso que parece que la vacunación universal no sería costo-efectiva.
- Los grupos de población de alto riesgo son ancianos o inmunocomprometidos. Esto complica el uso de vacunas de virus vivos atenuados que tendría riesgo en el contexto de un sistema inmunitario deteriorado.
- No hay una vacuna ni tratamientos antivirales específicos para la infección del virus del Nilo Occidental.

CONCLUSIONES

El Virus West Nile es un patógeno emergente en diversas partes del mundo, entre ellas la región mediterránea, Actualmente hay en marcha un plan de vigilancia epidemiológica de esta enfermedad en España, que permite detectar de forma temprana la circulación del virus y así poder estar mejor preparados ante un posible brote. Dado que actualmente no se investiga rutinariamente VWN en casos de meningitis y/o encefalitis, y que la enfermedad neuroinvasiva suele ser indistinguible de la producida por otros virus, es fundamental que exista una rápida comunicación y coordinación entre sanidad animal y salud pública cuando se detecte un aumento de circulación del virus y/o mortalidad anormalmente elevada en aves y/o caballos en una determinada zona. De esta forma se podrá alertar a los clínicos para incluir la investigación de VWN en el estudio de meningitis y encefalitis con sospecha de etiología viral.

Además, es importante realizar un buen diagnóstico de laboratorio teniendo en cuenta las limitaciones de cada una de las técnicas recomendadas para el diagnóstico de infección por VWN. Aunque hay pruebas serológicas comerciales, es conveniente confirmar la detección de anticuerpos anti-VWN mediante ELISA o IF con una técnica de confirmación, como la seroneutralización. Esta última, que implica el manejo de cultivos celulares, sólo puede realizarse en laboratorios con nivel 3 de bioseguridad.

La prevención de la infección en humanos está basada en evitar las picaduras de mosquitos y en aumentar la seguridad en las transfusiones y trasplantes.

Cabe destacar que no existe tratamiento específico ni se dispone de vacuna

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

Bünchen-Osmond C. 2007. Taxonomy and classification of viruses. En: Murray PR, editor. Manual of Clinical Microbiology. 9th ed. Washington, DC: ASM Press; p.1273-83.

Red Nacional de vigilancia epidemiológica. 2017. Protocolo de vigilancia y alerta de fiebre del Nilo occidental (West Nile). España. 16p.

Heymann L. El control de las enfermedades transmisibles en el hombre. 19ª Edición. Washington, Asociación Estadounidense de Salud Pública, 2011.

ECDC. Expert consultation on West Nile virus infection. 2009. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_MER_Expert_consultation_on_WNV.pdf

Sotelo E, Fernandez-Pinero J, Llorente F, 2009. Characterization of West Nile virus isolates from Spain: New insights into the distinct West Nile virus eco-epidemiology in the Western Mediterranean. *Virology* 395: 289–297.

López G, Jiménez-Clavero MA, Tejedor CG, Soriguer R, Figuerola J. Prevalence of West Nile virus neutralizing antibodies in Spain is related to the behaviour of migratory birds. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 8(5):615-21.

Höfle U, Blanco JM, Crespo E, Naranjo V, Jiménez-Clavero MA, Sanchez A, de la Fuente J, Gortazar C. 2008. West Nile virus in the endangered Spanish imperial eagle. *Vet Microbiol.* 129(1-2):171-8.

Zeller H, Lenglet A, Van Bortel W. 2010. West Nile virus: the need to strengthen preparedness in Europe. *Euro Surveill.* 5(34). Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org>

Ministerio de Medio Ambiente, Rural y Marino. Plan de vigilancia de la Encefalitis del Oeste del Nilo 2016 (West Nile) en España. Disponible en: <http://rasve.magrama.es/Publica/Programas/NORMATIVA>

Informe de situación y evaluación del riesgo de la Fiebre por Virus del Nilo Occidental en España. 2013. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. DGSPySE. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualda. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/va/profesionales/saludPublica/ccayes/analisisituacion/doc/evVNO_04_13.pdf

Evaluación de riesgo del virus del Nilo Occidental. 2016. Caso humano y focos en equinos de la CA Andalucía. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. DGSPySE. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: http://www.oscc.gob.es/contenidos/noticias/20160830_Evaluacion_riesgo_es.htm

Kramer LD, Li J, Shi PY. 2007. West Nile virus. *Lancet Neurol.* 6:171-81.

Lanciotti RS, Ebel GD, Deubel V, Kerst AJ, Murri S, Meyer R, *et al.* 2002. Complete genome sequences and phylogenetic analysis of West Nile virus strains isolated from the United States, Europe, and the middle East. *Virology* 298:96-105.

Platonov AE, Fedorova MV, Karan LS, Shopenskaya TA, Platonova OV, Zhuravlev VI. 2008. Epidemiology of West Nile infection in Volgograd, Russia, in relation to

climatechange and mosquito (Diptera: Culicidae) bionomics. Parasitol Res.103 Suppl1: S45-53.

Papa A, Bakonyi T, Xanthopoulou K, Vázquez A, Tenorio A, Nowotny N. 2011.Genetic characterization of West Nile virus lineage 2, Greece. Emerg Infect Dis.17:920-2.

Bakonyi T, Hubálek Z, Rudolf I, Nowotny N. 2005. Novel flavivirus or new lineage of West Nile virus, central Europe. Emerg Infect Dis. 11:225-31.

Lvov DK, Butenko AM, Gromashevsky VL, Kovtunov AI, Prilipov AG, Kinney R, *et al.* 2004. West Nile virus and other zoonotic viruses in Russia: examples of emerging-reemerging situations. Arch Virol Suppl. 18:85-96.

Bondre VP, Jadi RS, Mishra AC, Yergolkar PN, Arankalle VA. 2007. West Nile virus isolates from India: evidence for a distinct genetic lineage. J Gen Virol. 88:875-84.

Vázquez A, Sánchez-Seco MP, Ruiz S, Molero F, Hernández L, Moreno J, *et al.* 2010. Putative new lineage of West Nile virus, Spain. Emerg Infect Dis.16:549-52.

Hubalek Z, Halouzka J. 1999. West Nile fever a reemerging mosquito-borne viral disease in Europe. Emerg Infect Dis. 5:643-50.

Kmar N, Langevin S, Hinten S, Nemeth N, Edwards E, Hettler D, *et al.* 2003. Experimental infection of North American birds with the New York 1999 strain of West Nile virus. Emerg Infect Dis. 9:311-22.

McAbee RD, Green EN, Holeman J, Christiansen J, Frye N, Dealey K, *et al.* 2008. Identification of *Culex pipiens* complex mosquitoes in a hybrid zone of West Nile virus transmission in Fresno County, California. Am J Trop Med Hyg. 78:303-10.

Nasci RS, Savage HM, White DJ, Miller JR, Cropp BC, Godsey MS, *et al.* 2001. West Nile virus in overwintering *Culex* mosquitoes, N Y City, Emerg Infect Dis.7:742-4.

Cupp EW, Hassan HK, Yue X, Oldland WK, Lilley BM, Unnasch TR. 2005. West Nile virus infection in mosquitoes in the mid-south USA, 2002-2005. J Med Entomol.44:117-25.

Rossi SL, Ross TM, Evans JD.2010. West Nile virus. Clin Lab Med.30:47-65.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2002. Intrauterine West Nile virus infection-New York, MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 51:1135-6.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2000. West Nile virus transmission via organ transplantation and blood transfusion - Louisiana, MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 58:1263

Rhee C, Eaton EF, Concepcion W, Blackburn BG. 2011. West Nile virus encephalitis acquired via liver transplantation and clinical response to intravenous immunoglobulin: case report and review of the literature. Transpl Infect Dis.13:312-7.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2010. West Nile virus activity—United States.MMWR Morb Mortal Wkly Rep.59:769-72.

Gould EA, Higgs S. 2009. Impact of climate change and other factors on emerging arbovirus diseases. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 103:109-21.

Reiter P. 2010. West Nile virus in Europe: understanding the present to gauge the future. *Euro Surveill.* 15:19508.

Calistri P, Giovannini A, Hubalek Z, Ionescu A, Monaco F, Savini G, *et al.* 2010. Epidemiology of West Nile virus in Europe and in the Mediterranean basin. *Open Virol J.* 4:29-37.

Figuerola J, Soriguer R, Rojo G, Gómez Tejedor C, Jiménez-Clavero MA. 2007. Seroconversion in wild birds and local circulation of West Nile virus, Spain. *Emerg Infect Dis* 13:1915-7.

Figuerola J, Jiménez-Clavero MA, López G, Rubio C, Soriguer R, Gómez-Tejedor C, *et al.* 2008. Size matters: West Nile virus neutralizing antibodies in resident and migratory birds in Spain. *Vet Microbiol* 132:39-46.

Jiménez-Clavero MA, Llorente F, Sotelo E, Soriguer R, Gómez-Tejedor C, Figuerola J. 2010. West Nile virus serosurveillance in horses in Doñana, Spain, 2005 to 2008. *Vet Rec.* 167:379-80.

Kaptoul D, Viladrich PF, Domingo C, Niubó J, Martínez-Yélamos S, De Ory F, *et al.* 2007. West Nile virus in Spain: report of the first diagnosed case (in Spain) in a human with aseptic meningitis. *Scand J Infect Dis.* 39:70-1.

Consejería de Agricultura y Pesca. Dirección General de la Producción Agrícola y Ganadera. Junta de Andalucía. Focos declarados de encefalitis del Nilo Occidental (West Nile) en Andalucía, 2010.

Disponible en <http://www.juntadeandalucia.es/agriculturaypesca/portal/export/>

Secretaría General de Medio Rural. Dirección General de Recursos Agrícolas y Ganaderos. Ministerio de Medio Ambiente y Medio Rural y Marino. Plan de Vigilancia de la Encefalitis del Oeste del Nilo, (West Nile) en España. 2010

Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/agriculturaypesca/portal/export/>

Watson JT, Pertel PE, Jones RC, Siston AM, Paul WS, Austin CC, *et al.* 2004. Clinical characteristics and functional outcomes of West Nile Fever. *Ann Intern Med.* 141:360-5.

Gyure KA. West Nile virus infections. 2009. *J Neuropathol Exp Neurol.* 68:1053-60.

Li J, Loeb JA, Shy ME, Shah AK, Tselis AC, Kupski WJ, *et al.* 2003. Asymmetric flaccid paralysis: a neuromuscular presentation of West Nile virus infection. *Ann Neurol.* 53:703-10.

Tardei G, Ruta S, Chitu V, Rossi C, Tsai TF, Cernescu C. 2000. Evaluation of immunoglobulin M (IgM) and IgG enzyme immunoassays in serologic diagnosis of West Nile Virus infection. *J Clin Microbiol.* 38:2232-9.

Pedrosa-Corral I, Sanbonmatsu S, Pérez-Olmo C, Sampedro A, Pérez-Ruiz M, Sánchez-Seco MP, *et al.* 2011. Vigilancia de infección humana por virus del Nilo Occidental (VNO) en el contexto de un brote de infección en caballos en Andalucía. XI Congreso

SEIMC. Málaga; 2011. Abstract 194 [consultado 10-6-2011] Disponible en: <https://intranet.pacifico-meetings.com/amsysweb/>

Jiménez-Clavero MA, Agüero M, Rojo G, Gómez-Tejedor C. 2006. A new fluorogenic realtime RT-PCR assay for detection of lineage 1 and lineage 2 West Nile viruses. J Vet Diagn Invest. 18:459-62.

