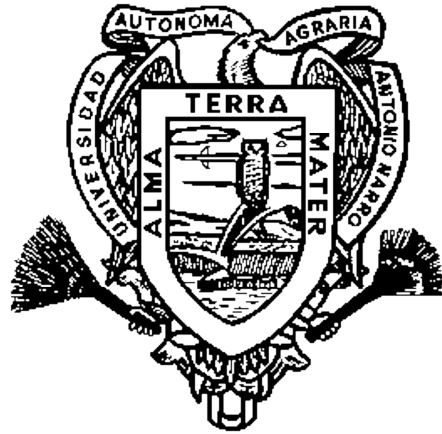


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO**

UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



“PATOGENIA Y PATOGENICIDAD DEL VIRUS DEL OESTE DEL NILO”

**POR
HUGO ALBERTO BARRAZA MOLINA**

**MONOGRAFÍA
PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA
OBTENER EL TÍTULO DE:**

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

TORREÓN, COAHUILA

ABRIL DE 2015

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

“PATOGENIA Y PATOGENICIDAD DEL VIRUS DEL OESTE DEL NILO”

POR
HUGO ALBERTO BARRAZA MOLINA

MONOGRAFÍA

QUE SE SOMETE A LA CONSIDERACIÓN DEL H. JURADO EXAMINADOR
COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

APROBADA POR

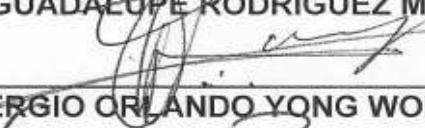
PRESIDENTE:


M.C.V. RAMÓN ALFREDO DELGADO GONZÁLEZ

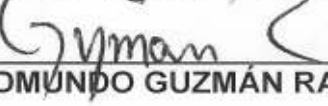
VOCAL:


M.V.Z. J.GUADALUPE RODRÍGUEZ MARTÍNEZ

VOCAL:


M.V.Z. SERGIO ORLANDO YONG WONG

VOCAL SUPLENTE:


M.V.Z. EDMUNDO GUZMÁN RAMOS


MC. RAMÓN ALFREDO DELGADO GONZÁLEZ
COORDINADOR DE LA DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



Coordinación de la División
Regional de Ciencia Animal

TORREÓN, COAHUILA

ABRIL DE 2015

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

“PATOGENIA Y PATOGENICIDAD DEL VIRUS DEL OESTE DEL NILO”

POR
HUGO ALBERTO BARRAZA MOLINA

MONOGRAFÍA

QUE SE SOMETE A LA CONSIDERACIÓN DEL COMITÉ DE ASESORÍA COMO
REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

APROBADA POR

ASESOR PRINCIPAL:


M.C.V. RAMÓN ALFREDO DELGADO GONZÁLEZ

ASESOR:


M.V.Z. J. GUADALUPE RODRÍGUEZ MARTÍNEZ


MC. RAMÓN ALFREDO DELGADO GONZÁLEZ
COORDINADOR DE LA DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

Regional de Ciencia Animal

TORREÓN, COAHUILA

ABRIL DE 2015

I.- AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Gonzalo Barraza Juárez y Aurora Molina Carbajal por haberme dado la vida y apoyarme incondicionalmente para obtener un logro tan grande como es el convertirme en un profesionista.

A mis hermanos, Beatriz Adriana Barraza Molina, Liliana Barraza Molina y Gonzalo Barraza Molina, por ser parte de mi familia y darme su ayuda incondicional.

A mi esposa, M.P. M. Guadalupe Borrego Rivera por su apoyo incondicional a lo largo de mi carrera.

A mi Alma Mater, por aceptarme ser parte de ella y darme una formación como profesionista.

Al M.C.V. Ramón Alfredo Delgado González, por brindarme todo su apoyo y permitirme ser parte de su proyecto para realizar mi monografía de titulación.

Al M.V.Z. J. Guadalupe Rodríguez Martínez, por ayudarme y guiarme con la realización de mi monografía.

II.- DEDICATORIAS

A mis padres, Gonzalo Barraza Juárez y Aurora Molina Carbajal por su confianza y el apoyo que me brindaron todo este tiempo.

A mis hermanos, Beatriz Adriana Barraza Molina, Liliana Barraza Molina y Gonzalo Barraza Molina a quienes quiero mucho.

A toda mi familia, gracias a todos por sus consejos, toda su ayuda y su apoyo, mil gracias a todos los que estuvieron y siguen estando conmigo.

A mis asesores, M.C.V. Ramón Alfredo Delgado González y al M.V.Z. J. Guadalupe Rodríguez Martínez por brindarme el apoyo para mi trabajo de titulación.

III.-RESUMEN

El virus del oeste del Nilo (VON) fue identificado en 1937, al oeste de este, los primeros casos naturales de encefalitis en seres humanos por VON se informaron en 1957 en Israel y desde entonces se han notificado epidemias en África, Europa y Medio Oriente (Fernández-Salas *et al.*, 2007). Puede provocar déficits neurológicos a largo plazo e incluso la muerte. Sin embargo, proporciona una oportunidad para mejorar nuestra comprensión de la patofisiología y la inmunopatología de la encefalitis viral en general (Bourgeois *et al.*, 2011). Está disperso por todo el hemisferio occidental a lo largo de los EU, Canadá, México, el Caribe, partes de América Central y Sudamérica. Se han reportado más de 27.000 casos en humanos, 25.000 en equinos y cientos de miles de muertes de aves en EU aunque existen escasos reportes en vertebrados en el Caribe y América Latina (Blitvich, 2008). La infección en caballos por lo general no es acompañado por la presentación clínica (Castillo-Olivares and Wood, 2004). El número de casos se ha incrementado con el tiempo, lo que indica que la transmisión sigue en evolución y que el virus se ha establecido como un virus endémico y epidémico en esta nueva área geográfica (Fernández-Salas *et al.*, 2007).

Palabras clave: Virus, patogenia, epidemia, infección, transmisión.

IV.- ÍNDICE

I.- AGRADECIMIENTOS	i
II.- DEDICATORIAS	ii
III.-RESUMEN	iii
IV.- ÍNDICE	iv
V.-INTRODUCCIÓN.....	1
VI.- REVISIÓN DE LITERATURA.....	3
1.-ETIOLOGÍA.....	3
2.- TAXONOMÍA Y CLASIFICACIÓN.....	4
3.- CICLO BIOLÓGICO	5
4.- EPIDEMIOLOGÍA	7
4.1.- EPIDEMIOLOGÍA EN CANADÁ Y ESTADOS UNIDOS	8
4.2.- EPIDEMIOLOGÍA EN MÉXICO.....	9
4.3.- FACTORES QUE FACILITAN LA DISTRIBUCIÓN DEL VON.....	11
5.- PATOGÉNESIS.....	13
6.-PATOGENIA.....	15
6.1.- EN AVES.....	17
6.2.- EN CABALLOS	18
7.-SIGNOS Y LESIONES.....	19
8.-DIAGNÓSTICO	21

9.-PREVENCIÓN.....	23
9.1.- VACUNAS.....	24
10.-TRATAMIENTO	25
11.- CONTROL	27
12.- CONCLUSIÓN	27
13.- BIBLIOGRAFÍA	30

V.-INTRODUCCIÓN

En los últimos 20 años, los titulares han documentado un número cada vez mayor de las enfermedades emergentes; la mayoría tienen un origen animal (zoonosis). Ejemplos recientes incluyen el virus del Nilo Occidental, el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), la gripe aviar y la viruela del simio. Mientras que algunas enfermedades emergentes se producen entre los seres humanos y los animales, otros afectan sólo a los animales o sólo los humanos. Sin embargo, todas estas infecciones nuevas o reemergentes tienen implicaciones sociales, a menudo ligada a las economías locales y nacionales. Es importante comprender las implicaciones de las enfermedades animales emergentes y fomentar una mayor colaboración de los veterinarios y médicos, especialmente en las zonas rurales. Las enfermedades en los trabajadores agrícolas pueden ser los casos índices de enfermedades de reciente aparición (Bender *et al.*, 2006). El virus del oeste del Nilo (VON) fue identificado en 1937, al oeste de este, los primeros casos naturales de encefalitis en seres humanos por VON se informaron en 1957 en Israel y desde entonces se han notificado epidemias en África, Europa y Medio Oriente (Fernández-Salas *et al.*, 2007). Históricamente, su distribución se limitaba a África y Asia, con las incursiones ocasionales en sur de Europa, posiblemente por las aves migratorias (Reisen *et al.*, 2013). En 1999 se comunicó un brote de encefalitis en personas en Nueva York, que coincidió con brotes en cuervos y aves exóticas con una elevada tasa de mortalidad. Esto marcó la

introducción de este virus al Nuevo Mundo (Fernández-Salas *et al.*, 2007). Puede provocar déficits neurológicos a largo plazo e incluso la muerte. Sin embargo, proporciona una oportunidad para mejorar nuestra comprensión de la patofisiología y la inmunopatología de la encefalitis viral en general (Bourgeois *et al.*, 2011). Está disperso por todo el hemisferio occidental a lo largo de los EU, Canadá, México, el Caribe, partes de América Central y Sudamérica. Se han reportado más de 27.000 casos en humanos, 25.000 en equinos y cientos de miles de muertes de aves en EU aunque existen escasos reportes en vertebrados en el Caribe y América Latina (Blitvich, 2008). La infección en caballos por lo general no es acompañado por la presentación clínica (Castillo-Olivares and Wood, 2004). El número de casos se ha incrementado con el tiempo, lo que indica que la transmisión sigue en evolución y que el virus se ha establecido como un virus endémico y epidémico en esta nueva área geográfica (Fernández-Salas *et al.*, 2007).

VI.- REVISIÓN DE LITERATURA

1.-ETIOLOGÍA

El Virus del Oeste del Nilo es un flavivirus neurotrópico que tiene globalmente una causa importante de encefalitis viral y se mantiene en un ciclo enzoótico entre los mosquitos y las aves, pero también puede infectar y causar enfermedad en caballos y otros animales vertebrados. Es un virus de RNA de cadena sencilla y polaridad positiva, que codifica tres proteínas estructurales (cápside, membrana y envoltura) y siete proteínas no estructurales (Fernández-Salas *et al.*, 2007). Estructuralmente es una partícula esférica que mide 50 nm de diámetro, con una envoltura de membrana y una parte central densa. Las glucoproteínas de la envoltura viral son la glucoproteína E y la glucoproteína M (membrana). La E es la proteína estructural inmunológicamente más importante por ser la hemaglutinina viral y por mediar la unión del virus a la célula hospedera, el reconocimiento de los receptores celulares, la fusión con la membrana celular, la aglutinación de los eritrocitos y la inducción de la respuesta inmunológica de las células B y T del huésped. Finalmente está la glucoproteína M que se encuentra envuelta en una capa bilaminar de lípidos (Téllez *et al.*, 2006). La proteína NS1 es una proteína glicosilada que se expresa en la superficie de las células infectadas y también puede ser secretada por anticuerpos monoclonales (Castillo-Olivares and Wood, 2004).

2.- TAXONOMÍA Y CLASIFICACIÓN

El VON se clasifica como miembro del complejo de la encefalitis japonesa del género flavivirus sobre la base de reactividad serológica. Existen dos linajes principales (I y II) que son actualmente aceptadas, con varios adicionales (5). El linaje I se distribuye a lo largo de gran parte del mundo y se subdivide en varios clades, el NY-99 (clade IA), genotipo introducido los Estados Unidos en 1999; el Kunjin (clade IB), una variante del VON endémica de Australia. El linaje II se ha asociado con los brotes del Virus del oeste del Nilo en Europa occidental y oriental y al parecer tiene establecido ciclos endémicos en España y Grecia, pensado para ser restringido al África subsahariana hasta hace poco. El linaje III, también conocido como virus Rabensburg, aislado en la región de la República Checa en 1997 y 1999. El IV abarca numerosos aislamientos realizados en Rusia, detectados por primera vez en 1988 en una garrapata Dermacentor y aislada de los mosquitos y ranas en 2002 y 2005. El V hay 13 aislamientos en la India, recogido de los seres humanos y mosquitos en las décadas de 1950 a 1980. Un adicional, y supuesto sexto linaje se ha aislado en España y parece estar más estrechamente relacionado linaje IV. Así como un VII linaje parece ser representado por un Flavivirus aislado en Senegal también referido como virus Koutango (KOU). La diversidad de linajes del VON en todo el mundo refleja la diversidad de los vectores involucrados en la perpetuación de virus y sugiere que se han introducido VON o agentes estrechamente relacionados, y adaptado a los ciclos de transmisión local en varias ocasiones. Las relaciones taxonómicas no

están totalmente claras y requieren reevaluación, especialmente con la reciente propuesta de tantos nuevos Linajes de VON (Kendra N. Pesko and Ebel, 2011).

3.- CICLO BIOLÓGICO

Su ciclo natural incluye la participación de aves silvestres y domésticas, migratorias y residentes, las cuales tienen el papel de reservorios y amplifican de manera eficiente las poblaciones virales (Fernández-Salas *et al.*, 2007). El VON es mantenido en la naturaleza en un ciclo enzoótico ave-mosquito-ave. Actualmente 43 especies de mosquitos han sido encontradas positivas para el virus (Luis Berrocal *et al.*, 2006). El ciclo natural de todos los flavivirus implica aves como el principal huésped amplificador y especies de mosquitos como vectores. La identidad de los vectores primarios y huésped vertebrado depende de la zona geográfica y los niveles de virus que están circulando (Castillo-Olivares and Wood, 2004). En común con muchos otros arbovirus, depende de la temperatura, durante el cual el virus debe replicarse y entrar las glándulas salivales de los mosquitos. Típicamente, este período es de unas dos semanas durante períodos cálidos, pero es sensible a ambos temperatura y humedad. Después de este período, si el ciclo se ha de mantener, suficiente números de mosquitos infectados luego debe alimentar de nuevo en huéspedes susceptibles (Castillo-Olivares and Wood, 2004). Los seres humanos, caballos y otros vertebrados no aviares son generalmente anfitriones incidentales, pero se está acumulando evidencia de que esto no siempre puede ser el caso (Blitvich, 2008). Durante los períodos alimentación con sangre por los mosquitos adultos el VON puede transmitirse continuamente entre los mosquitos vectores y reservorios aviares. Los infectados

llevan el VON en las glándulas salivales e infectan hospederos vertebrados durante su alimentación (Castillo-Olivares and Wood, 2004). Las especies de huéspedes varían en su habilidad para infectar mosquitos, esto es debido a que los huéspedes difieren en su nivel de viremia, o la cantidad de virus que se replica y circula por su sangre (Luis Berrocal *et al.*, 2006). Al igual que muchos otros arbovirus tiene dos ciclos distintos de transmisión: un ciclo enzoótico primario o ciclo de amplificación que envuelve un grupo de vectores y huéspedes aviares, y un ciclo secundario que envuelve artrópodos diferentes y transmisión a otros huéspedes como humanos y caballos. En el ciclo primario, los mosquitos ornitofílicos como *Culex pipiens* se alimentan de aves virémicas (huéspedes amplificadores), estos se infectan y transmiten el virus a otros huéspedes amplificadores. Si las condiciones apropiadas se dan (temperatura, especies de mosquito, densidad de la población de mosquitos, número de huéspedes susceptibles, etc.) ocurrirá una epizootia en la población aviar (Luis Berrocal *et al.*, 2006). Las especies del genero *Culex* parecen ser el principal vector implicado en el ciclo de amplificación aviar, pues se alimentan tanto de mamíferos como de aves. En África y el medio oriente el principal vector es *Culex univittatus* (aunque *Culex poicilipes*, *Culex neavei*, *Culex decens*, *Aedes albocephalus*, o *Mimomyia spp.* Juegan un rol importante en ciertas áreas). En Europa y Norte America, los vectores principales son *Culex pipiens*, *Culex modestus*, y *Coquillettidia richiardii*, mientras en Asia son *Culex quinquefasciatus*, *Culex tritaeniorhynchus*, y *Culex vishnui* (Luis Berrocal *et al.*, 2006).

4.- EPIDEMIOLOGÍA

El VON es quizás el arbovirus con más amplia distribución en todo el mundo, encontrándose ahora en todos los continentes excepto la Antártida y desde latitudes tropicales a templadas (Reisen, 2013). Desde la década de 1990, su gravedad se ha incrementado en humanos con muertes de Argelia en 1994, Rumania en 1996, Marruecos en 1996, Túnez en 1997, la República Democrática del Congo en 1998, Rusia en 1999 e Israel 1998-2000. En Marruecos el brote en también fue descrito en 94 caballos de los cuales 42 murieron. En Rumania y las epidemias rusas un número de personas relativamente alto fueron afectadas clínicamente, aunque hay poca o ninguna información publicada sobre la enfermedad en caballos. En Israel, en más 400 personas (325 hospitalizados de la cuales 33 murieron), y al menos 75 caballos afectados con encefalitis (15 muertos), y una cantidad excepcional de muertes en aves, particularmente gansos (Castillo-Olivares and Wood, 2004). Desde su aislamiento inicial en Uganda, el VON parece haberse extendido a lo largo de África en el decenio de 1950 y 1970, la India durante la década de 1950, la región del Mediterráneo y Europa oriental durante la década de 1990 y finalmente el nuevo mundo en la década del 2000 (Reisen, 2013). En Italia durante 1998, 14 caballos presentaron signos neurológicos donde se determinó una seroprevalencia del 58% (Castillo-Olivares and Wood, 2004). A finales del verano de 1999, se registraron por primera vez en el hemisferio occidental, simultáneamente 20 caballos de Long Island fueron confirmados con encefalitis por virus del oeste del Nilo (Castillo-Olivares and Wood, 2004). En Europa Oriental, Grecia y Estados Unidos se ha producido una

enfermedad neuroinvasiva clínicamente grave en grupos de avanzada edad, similares a la observada con virus de encefalitis de San Luis (Reisen, 2013). Está documentado que la infección no desaparece a pesar del frío invierno, pues fue aislado de un halcón de cola roja, así como de mosquitos *Culex*. Así pues, a finales del 2000 los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades habían informado de 21 casos en humanos, 63 en equinos y 4.304 aves y 6 mamíferos infectados de 7 estados del noreste (Castillo-Olivares and Wood, 2004). En 2001 el VNO se reportó en 20 estados. Durante este tiempo, 738 caballos fueron confirmados por el laboratorio, de los cuales (550) procedían Florida. El brote estalló en 2002 a través de los EE.UU y en Canadá y para el final del año, se había identificado en 44 estados, asociándose con más de 4.000 casos de encefalitis en personas, incluyendo 284 muertes, casi 15,000 casos de laboratorio los casos de encefalitis equina y confirmados 16 500 pájaros muertos (Castillo-Olivares and Wood, 2004). En 2003, el VON estaba presente en más de 4000 caballos en 41 estados, tales como Colorado, Montana, Nuevo México y Wyoming. Sin embargo, en humanos en 2003, había cerca 9000 casos. Quizá la reducción en equinos fue debido a la vacunación generalizada (Castillo-Olivares and Wood, 2004).

4.1.- EPIDEMIOLOGÍA EN CANADÁ Y ESTADOS UNIDOS

El VON fue introducido en los Estados Unidos en las cercanías de Nueva York, Estados Unidos en 1999 (Olsen *et al.*, 2009). Se han reportado casos de infección en casi todos los estados de la Unión Americana y se mantiene una activa vigilancia epidemiológica a través de los centros de Control y Prevención de

Enfermedades (Téllez *et al.*, 2006). En 2012 en los Estados Unidos aumento el número de casos neuroinvasivos y muertes similares a lo que se vio en la temporada 2002-2003 (Iyer and Kousoulas, 2013). En el año 2002, se registraron en Canadá los primeros casos de infección en humanos por el virus y, aunque en general se considera que el riesgo de transmisión es bajo, existe una vigilancia epidemiológica constante en todo el país (Téllez *et al.*, 2006). Esta epidemia es la de mayor frecuencia que otros patógenos exóticos siendo importados a los Estados Unidos y plantean la cuestión de si las agencias de salud pública, local, estatal y nacional están preparadas para enfrentar epidemias/epizootias de enfermedades infecciosas transmitidas por vectores (Gubler *et al.*, 2000). Además, el establecimiento y la expansión reciente del linaje II del VON en Europa occidental y la presencia de tensiones neurovirulentas y neuroinvasiva entre ellos es una causa de mayor preocupación (Iyer and Kousoulas, 2013).

4.2.- EPIDEMIOLOGÍA EN MÉXICO

Con la identificación y la dispersión del VON en los EUA el Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica de la Secretaría de Salud de México (SSA) junto con las autoridades de la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación (SAGARPA) de México, iniciaron, a partir del año 2000, actividades de vigilancia epidemiológica específicamente dirigidas para identificar la posible actividad del VON en el país (Téllez *et al.*, 2006). El VON ha causado la enfermedad en los seres humanos, los équidos y aves en menor frecuencia en México que en Estados Unidos. Se presume debido a la aparente menor virulencia causada por la atenuación de la cepa de Tabasco del sureste de México,

resultando en viremia menor que la causada por la cepa de Tecate desde la ubicación más al norte de Baja California (Guerrero-Sanchez *et al.*, 2011). Como resultado de lo anterior, el día 14 de julio de 2003, a través de la publicación en el Diario Oficial de la Federación, fue oficialmente activado el Dispositivo Nacional de Emergencia en Sanidad Animal (DINESA), declarando: "...la presencia en el territorio nacional del VON, enfermedad exótica, motivo por el cual se pone en operación el DINESA, con el propósito de vigilar, diagnosticar, prevenir y controlar el virus del Oeste del Nilo y disminuir el impacto económico y social que puede causar al país" (Téllez *et al.*, 2006). Datos proporcionan evidencia que el VON actualmente circula en Norte de México y los mosquitos pueden estar participando en el ciclo de transmisión del VON en esta región (Ibarra-Juarez *et al.*, 2012). En México, la presencia del virus en humanos, equinos y aves es una realidad y debe considerarse una enfermedad infecciosa emergente. En el año 2002, se realizó un estudio serológico con 441 muestras de suero de equino y se detectaron anticuerpos contra VON en 97 muestras (22%); también se han reportado casos sospechosos en los estados tropicales, particularmente en la región sur de México y también en la frontera con los Estados Unidos de América (Téllez *et al.*, 2006). Los niveles de viremia de la cepa Tecate fueron mayores con los tordos. Ambas cepas producen viremia de bajo nivel en las palomas y gallinas, resultados sugieren que ciertos hospederos aviares dentro de México son competentes para la eficiente amplificación de cepas VON tanto del norte como del sur y que ambas cepas probablemente contribuyen a las muertes de aves (Guerrero-Sanchez *et al.*, 2011). El prototipo cepa mexicana (TM171-03) se aisló en Tabasco de un cuervo muerto en 2003. Sin embargo, la infección humana del VNO en México está

limitado a ocho casos clínicos confirmados de la enfermedad de VON o neuroinvasiva registrados en los Estados norteros de Chihuahua, Nuevo León y Sonora con algunos aislamientos de VNO adicionales de mosquitos, caballos y aves entre 2003 y 2004 (Mann et al., 2013). También se estableció vigilancia para la evidencia de la infección con este virus en aves migratorias y residentes en el estado de Yucatán, México en marzo de 2000 (Farfan-Ale et al., 2004). Ese mismo año, fueron identificados 21 equinos con serología positiva en los Estados de Coahuila y Tamaulipas del año 2003 a la fecha, se han registrado otros 290 casos en aves y equinos (Téllez et al., 2006). Las aves infectadas por el VON fueron un aedon, torcaza, verdin. Estos datos proporcionan la primera evidencia indirecta de la transmisión del VON entre aves en Norte de México (Fernandez-Salas et al., 2003). En los últimos 5 años, ha habido sólo un caso humano reportado de la enfermedad de VON en Norte de México (Ibarra-Juarez et al., 2012). Casos clínicos y veterinarios confirmados de infección con VON en México siguen siendo restringidos al norte de México, apoyando un modelo de transmisión unidireccional de Estados Unidos en México (Mann et al., 2013).

4.3.- FACTORES QUE FACILITAN LA DISTRIBUCIÓN DEL VON

Una actualización sobre las especies de flavivirus transmitidos por mosquitos, incluyendo ciertos subtipos, que se enumeran en el Octavo Informe del Comité Internacional de Taxonomía de Virus. Se hace especial hincapié en los virus que se han demostrado para causar enfermedades en los animales, y los virus para los que no se ha demostrado patogenicidad (Weissenbock et al., 2010). Los factores asociados a mortalidad en casos clínicos incluye sexo, semana de la

aparición de signos clínicos y capa de color (Epp *et al.*, 2007). Varios ejemplos recientes han demostrado que las fuentes que ofrecen información sobre este tipo de virus científicamente desatendidas en gran medida son herramientas valiosas para los científicos y funcionarios de salud pública que tienen que lidiar con este tipo de emergencias de enfermedades (Weissenbock *et al.*, 2010). Se propone que las diferencias regionales tales como factores geográficos incluyendo control de clima y mosquito podría contribuir al riesgo de la enfermedad (Epp *et al.*, 2007). Además, los efectos del calentamiento global dará lugar a la introducción de mosquitos vectores competentes en zonas de clima templado y aumentarán la eficiencia de la replicación viral en especies de vectores menos competentes (Weissenbock *et al.*, 2010). La dependencia de la temperatura facilita la reproducción del mosquito y la replicación viral en vectores y existe por tanto variación de resultados en la transmisión del virus y la enfermedad. En las regiones templadas, tales como Europa, Canadá y los estados del norte de EU, la mayoría de los casos de encefalitis se ven en finales del verano o el otoño, cuando la cantidad de insectos y las temperaturas son altas (Castillo-Olivares and Wood, 2004). Las actividades facilitan la introducción y establecimiento permanente de virus transmitidos por mosquitos, algunos de los cuales pueden llegar a ser de interés sobre la salud pública o de interés veterinario (Weissenbock *et al.*, 2010). Sin embargo, la mayoría de la variación en el riesgo de mortalidad en los casos clínicos se explica a nivel individual, pues el resultado de la enfermedad clínica es determinado principalmente por las características individuales (Epp *et al.*, 2007). La duración y títulos de viremia son típicamente mucho mayores en las aves que en los mamíferos, y ambos varían enormemente entre las especies de aves. Los

modos de transmisión que no sea a través de insectos vectores puede ocurrir aunque de nuevo es tal vez poco probable que tal mecanismo es importante en la ecología de la enfermedad (Castillo-Olivares and Wood, 2004).

5.- PATOGÉNESIS

Los mosquitos adquieren el virus después de ingerir sangre de un animal. El virus debe entonces infectar y replicarse en las células del intestino medio del mosquito. Después de la replicación en el epitelio del intestino medio, el virus viaja a través de la hemolinfa de mosquitos a las glándulas salivales. La acumulación del virus en las glándulas salivales del mosquito resulta en una alta viremia en la saliva, desde donde puede ser transmitido a huéspedes mamíferos durante la alimentación (Tonya M. Colpitts *et al.*, 2012). Para combatir el sistema hemostático del huésped, todos los insectos hematófagos inyectan al menos un vasodilatador, un inhibidor de la coagulación, y un inhibidor de plaquetas. Durante la alimentación, la saliva del mosquito se inyecta en su mayoría extravascularmente en la capa dérmica de la piel. Los vasos sanguíneos dérmicos son los objetivos para los insectos hematófagos (Tonya M. Colpitts *et al.*, 2012). En el intestino medio del mosquito puede servir como una barrera a la infección debido a la presencia de ciertas quitinas y otras proteínas, así como una fuerte respuesta inmune al virus. La matriz peritrófica, que consiste de microfibrillas de quitina embebidas en una matriz de proteoglicanos, ha demostrado que desempeñan un papel en la reducción de invasión de patógenos al epitelio del intestino medio, aunque su papel en la infección no es enteramente entendido (Tonya M. Colpitts *et al.*, 2012). Las proteínas pueden desempeñar un papel en la adquisición de la

enfermedad o la propagación viral a lo largo del mosquito, y muchas de estas son objeto de investigación activa como factores de virulencia (Tonya M. Colpitts *et al.*, 2012). Se ha demostrado que el VON persiste en piel en el sitio de inoculación durante al menos 14 días después de la infección (Tonya M. Colpitts *et al.*, 2012). Los pollos que están infectados con frecuencia pueden servir de centinelas efectivas en esta región (Godsey *et al.*, 2005). Bajo condiciones experimentales, se han observado otras vías de transmisión, pero se desconoce el significado de estas rutas adicionales en la naturaleza (Hartemink *et al.*, 2007).

El resultado de la infección depende de la especie, la edad del animal, su estado inmune y la patogenicidad de la cepa del virus. La infección no solo ocurre en aves, sino también de los pollos jóvenes y gansos domésticos, resulta en altos títulos de viremia que permite la transmisión por artrópodos. Para otras especies de vertebrados, sólo lémures, ranas y hámsters desarrollan niveles de viremia adecuadas para apoyar la transmisión por artrópodos (van der Meulen *et al.*, 2005). Aunque en los equinos hay casos con frecuencia son registrados durante los brotes del VON, pocas investigaciones se han centrado en la epidemiología de la transmisión. La incidencia anual de infección por VON clínica y subclínica en los caballos vacunados fue 16%, con una relación 1:4 entre caballos infectados. Estos datos indicados que los caballos vacunados eran un indicador sensible de la actividad del VON y que su riesgo de infección se asoció con la presencia de infección con *Culex pipiens* y *Culex tarsalis*, que sirvieron como vectores y amplificando entre aves y su transmisión en caballos (Nielsen *et al.*, 2008). Antes de 1994, el VNO no era considerado como problema de salud pública (Castillo-

Olivares and Wood, 2004). El hecho de que exista una relación genéticamente estrecha entre los virus aislados en Israel y Nueva York sugiere que el virus fue llevado a América desde Israel. Aún se desconocen de qué manera se introdujo pero se especula que pudo haber sido por medio de pájaros infectados, mosquitos, seres humanos u otros huéspedes vertebrados (Téllez *et al.*, 2006). De hecho, en la primera epidemiológica en los estudios, realizados en el Nilo en Egipto, demostró actividad viral en las aves sin ningún tipo de epidemias en los caballos (Castillo-Olivares and Wood, 2004).

6.-PATOGENIA

El virus se une a una proteína celular específica y penetra en la célula bajo la forma de vesícula mediante un proceso similar a la endocitosis. Una vez adentro de la célula, se cree que una caída del pH intracelular promueve un cambio conformacional en la proteína E que permite la fusión entre las membranas virales y celulares. Entonces es cuando comienza la translación del material genómico que funciona como ARN mensajero y cuando, a través de varios pasos enzimáticos por degradación proteolítica, se producen 10 proteínas virales maduras: 3 son componentes estructurales y 7 son componentes no-estructurales que intervienen en diversos pasos de la replicación viral (Téllez *et al.*, 2006). Mientras que otros flavivirus son conocidos por infectar linfocitos y monocitos, no se ha evaluado la capacidad del VON para replicar productivamente en específicas células inmunes de la sangre periférica (García-Tapia *et al.*, 2006). Aunque hay importantes conocimientos sobre la patogenia de la enfermedad causada por este flavivirus y la inmunidad contra él, no hay informes existen

describir la secuencia de cambios patológicos y su correlación con la respuesta inmune en el cerebro después de la infección por el VON (Garcia-Tapia et al., 2007). La infección inicia después de la inoculación del virus en la piel por un artrópodo infectado (mosquitos o garrapatas). Posteriormente se replica en los tejidos locales y en los ganglios linfáticos regionales y es transportado a través de los vasos linfáticos al torrente sanguíneo. Las células de Langerhans de la piel han sido asociadas con este transporte de virus a los ganglios linfáticos en las infecciones por VON. Esta réplica del virus y la viremia pueden ser la semilla de la infección en los tejidos extraneurales, aumento del virus en la sangre y quizás anterior a la invasión del SNC (Castillo-Olivares and Wood, 2004). Durante el curso de la infección la piel, el bazo y el riñón son todos los sitios de replicación del VON hasta que alcanza el cerebro. En el cerebro, hay mayor expresión de quimiocinas, proteínas inducibles de interferón gamma y la citocina inducida por interferón y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), que previamente se han considerado a ser claves las citoquinas en la patogenia y su respuesta inmune de la encefalitis de VNO (Garcia-Tapia *et al.*, 2007). Las vías de neuroinvasión para los flavivirus no están bien definidas, pero puede implicar difusión pasiva a través del endotelio capilar, la replicación del virus en las células endoteliales y florecimiento del virus en el parénquima del CNS, o transporte retroaxonal de virus de neuronas infectadas del epitelio olfativo (Castillo-Olivares and Wood, 2004). Estos resultados sugieren que las quimiocinas son importantes factores desencadenantes de la inflamación en el cerebro debido a su infección del VON (Garcia-Tapia *et al.*, 2007). Se sugiere que los daños neurológicos en la infección del VON natural de caballos tiene un componente inmunopatológico ya que

estaban presentes en la ausencia del antígeno del VON detectable abundante cambios inflamatorios. El resultado de la infección del VON depende de factores de hospedero y la cepa del virus. (Castillo-Olivares and Wood, 2004). Un déficit en la respuesta inmunológica durante la fase aguda de la infección se traduce en aumento de replicación del virus en tejidos extraneurales con la subsecuente entrada rápida de virus en el cerebro (Castillo-Olivares and Wood, 2004). Estos resultados sugieren que las células inmunes de la sangre periférica pueden servir como células diana para la replicación inicial del VNO y pueden desempeñar un papel en la posterior difusión viral (Garcia-Tapia *et al.*, 2006). Se han documentado infecciones persistentes de flavivirus, incluyendo VON, *in vitro* e *in vivo* (Castillo-Olivares and Wood, 2004).

6.1.- EN AVES

Es capaz de infectar a una amplia variedad de aves como su reservorio natural, aunque se había considerado un patógeno de poca importancia para estas, desde la década de 1990, miles de aves han sucumbido a la infección del VON Occidental (Gamino and Hofle, 2013). Algunas especies de aves como cuervos, aves rapaces y los arrendajos son muy susceptibles y desarrollan encefalitis mortal, mientras que otros están infectados de forma subclínica solamente (Ziegler *et al.*, 2013). A pesar de diferencias en la susceptibilidad a la infección por especies de VON las lesiones han sido asociadas al antígeno viral presente en la mayoría de los órganos de las aves infectadas (Gamino and Hofle, 2013). Las aves rapaces son muy susceptibles y muestran tasas de mortalidad elevada después de la infección (Ziegler *et al.*, 2013). Una combinación de

variables entre el hospedero y factores ambientales además a la virulencia intrínseca y patogenicidad de la cepa infectante de VON influyen en la patogenia de la infección (Gamino and Hofle, 2013). El VON también fue aislado del miocardio, bazo, riñón, pulmón, e intestino recogidos de los pollos (Senne *et al.*, 2000). Debido a la carga relativamente alta de virus y de larga duración de la viremia en halcones también pueden ser considerados huéspedes amplificadores del VON, y por lo tanto puede desempeñar un papel en el ciclo de transmisión de este virus zoonótico (Ziegler *et al.*, 2013).

6.2.- EN CABALLOS

Las lesiones de infección del VON en el caballo son predominantes, si no exclusivamente, limitadas al SNC, y raramente se describen las lesiones que afectan los tejidos extra neurales, que contrasta con las lesiones extensas observadas en muchos órganos internos de aves infectadas por VON (Castillo-Olivares and Wood, 2004). Tiene similitud con la infección en aves y algunas infecciones humanas fatales y otras encefalitis virales importantes de caballos, tales como infecciones por alfavirus y rabia (Cantile *et al.*, 2001). El VON causa polioencefalomielitis en caballos, particularmente evidentes en el tronco cerebral inferior y cuernos ventrales de la médula espinal. Las lesiones se caracterizan por cambios inflamatorios acompañados de un antígeno viral escaso de coloración. Las lesiones incluyen manguitos perivasculares de linfocitos y macrófagos con hemorragias frecuentes, pero generalmente en ausencia de infección viral de las paredes del vaso; focos dispersos de microgliosis; y, en los casos más severos, la degeneración neuronal con tumefacción de los citoplasmas y cromatolisis. Estas

lesiones se observan con menos frecuencia en la corteza del cerebelo y cerebro. Contraste de estas observaciones con los resultados observados en los hámsters después de la infección intraperitoneal experimental. Estos animales a menudo demostraron, además de las lesiones del tronco cerebral inferior y la médula espinal, cambios inflamatorios así como antígeno coloración en las regiones de la corteza cerebral y el cerebelo (Castillo-Olivares and Wood, 2004). Clínicamente la enfermedad es generalmente rara, leve y sólo en algunos casos la encefalomiелitis es causa de infección en caballos, así como fiebre y meningoencefalitis en el hombre (Cantile et al., 2000).

7.-SIGNOS Y LESIONES

Los signos neurológicos observados incluyen inclinación de la cabeza, vuelo sin coordinación, parálisis, temblores, y convulsiones (Fitzgerald et al., 2003). En humanos, hasta el 80% de las infecciones humanas son asintomáticos (Perez Ruiz *et al.*, 2011) y está asociada con una enfermedad febril que puede progresar a una encefalitis letal con síntomas que incluyen disfunción cognitiva y parálisis flácida (Melanie, 2006). Los pacientes desarrollan síntomas neurológicos variables, desde una rigidez de nuca y desorientación hasta una parálisis flácida aguda, meningoencefalitis y muerte (Fernández-Salas *et al.*, 2007). Los seres humanos y otros mamíferos se consideran huéspedes incidentales y no son capaces de amplificar el virus (viremias bajas). La mayoría de los pacientes infectados (80%) no presenta síntomas, 20% desarrolla una fiebre muy similar a otras fiebres por virus (Fernández-Salas *et al.*, 2007). La presentación clínica más frecuente es la enfermedad febril y enfermedad neuroinvasiva puede ocurrir en

menos del 1% de los casos (Perez Ruiz *et al.*, 2011). Las lesiones histológicas más comunes asociados con la infección por el VON fueron inflamación miocárdica, necrosis y fibrosis; degeneración del músculo esquelético, la inflamación y la fibrosis; y encefalitis linfoplasmocítica. Otras lesiones incluyen la hepatitis, el agotamiento linfoide en el bazo y la bolsa, hemosiderosis esplénica y hepática, pancreatitis, y ganglioneuritis. Las lesiones macroscópicas incluyeron hemorragia calvarial y leptomeníngeo, palidez, infarto y esplenomegalia (Ellis *et al.*, 2007). En equinos por lo general no es acompañado por una presentación clínica. Sin embargo, los últimos brotes de VON se vio una mayor proporción de enfermedad neurológica en humanos y caballos (Castillo-Olivares and Wood, 2004). Aproximadamente el 10% de los caballos y alrededor del 1% de las personas infectadas con el virus del oeste del Nilo presentaron trastornos neurológicos. A excepción de la fiebre, signos clínicos de VON en los caballos son casi exclusivamente de naturaleza neurológica y reflejan la patología en el sistema nervioso central (SNC). Estas se producen predominantemente en la médula espinal. Un transitorio periodo febril que podría ocurrir después de la infección aunque esto no siempre se observa. Los síntomas más comunes son asociados con lesión de la médula espinal como ataxia, paresia o parálisis de las extremidades, lo que puede afectar a uno, dos (normalmente las extremidades posteriores) o todas las cuatro extremidades, este último por lo general progresa a decúbito. A menudo, estos signos son acompañados de fasciculaciones en la piel, temblores musculares y rigidez muscular. Algunos animales que se presenten con parálisis en la cara, paresia de la lengua y disfagia resultante de los déficits en craneal nervios VII, XII y IX (Castillo-Olivares and Wood, 2004).

8.-DIAGNÓSTICO

Por los recursos y métodos disponibles para la detección, como muchos patógenos microbianos, la distribución histórica y la aparente dispersión del VON pueden ser confundida (Reisen *et al.*, 2013). La detención temprana y la gestión eficaz de las enfermedades infecciosas en los animales salvajes dependen en gran medida de diagnóstico de campo. Aunque el trabajo clínico es a veces de valor, la piedra angular del diagnóstico es el examen patológico (necropsia macroscópica con apoyar las investigaciones de laboratorio (Cooper, 2002). Se han desarrollado una variedad de diagnósticos para la infección del VNO, tales como aislamiento del virus, amplificación de nucleótidos, la detección del antígeno y serología (Hirota *et al.*, 2013). Otra alternativa de diagnóstico mediante PCR cuantitativo del tejido neural de caballos VON, usando RNA inversa de médula almacenada en formol (Kleiboeker *et al.*, 2004). En caballos con signos neurológicos, la detección de inmunoglobulina específica VNO M (IgM) en suero es ampliamente utilizada para identificar los casos clínicos de encefalitis VNO. El uso de anticuerpos monoclonales anti-IgM puede mejorar la sensibilidad de detección de IgM en la fase aguda de la enfermedad oeste del nilo (Wagner *et al.*, 2008). Aunque el RNA podrían ser detectada por la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa realizada en sangre completa (Kleiboeker *et al.*, 2004). Los procedimientos de laboratorio son necesarios para confirmar la presencia de VON debido a la naturaleza subclínica de muchas infecciones y sintomatología viral similares al VON y a otros síndromes neurológicas (Castillo-Olivares and Wood, 2004). La confirmación de la infección por el VNO puede

hacerse directamente mediante la identificación del virus o indirectamente por las pruebas de anticuerpos en muestras clínicas que incluyen, post mortem tejidos, líquido cefalorraquídeo, toda sangre o suero (Castillo-Olivares and Wood, 2004). En humanos por su parte, los anticuerpos contra el VON fueron primera vez detectado por ELISA y ensayo de neutralización 6 días postinfección. Los hallazgos patológicos incluyen consistentemente esplenomegalia, miocarditis no supurativa, meningoencefalitis y vasculitis (Ziegler *et al.*, 2013). O mediante la detección de IgM en muestras de suero y líquido cerebroespinal, demostración de un aumento de cuatro veces en los anticuerpos IgG entre las muestras de suero de fase aguda y convaleciente-fase, o por la detección del genoma viral por PCR inversa (Perez Ruiz *et al.*, 2011). Se estima que 80% de infecciones por el VNO son asintomáticas, menos del 1% de las personas infectadas desarrollan la enfermedad neuroinvasiva, que típicamente se presenta como encefalitis, meningitis o parálisis flácida aguda. (Chinikar *et al.*, 2012). En aves, las lesiones microscópicas fueron generalizadas en cerebro, corazón, hígado, riñón y bazo, y por lo general no supurativas con infiltraciones de linfocitos y células plasmáticas. En búhos eran mucho más graves que los reportados previamente en córvidos, como los cuervos, que se consideran altamente susceptibles a la infección y se utilizan rutinariamente como especie centinela para la vigilancia de la presencia y propagación del virus del Nilo Occidental (Fitzgerald *et al.*, 2003). La distribución de las lesiones de la infección por el VON en ambas especies es variable, pero las lesiones inflamatorias son comunes, y una tríada de lesiones incluyendo encefalitis, miocarditis y endoftalmitis es indicativo de infección por el VON en ambas especies (Wunschmann *et al.*, 2004).

9.-PREVENCIÓN

La introducción y la rápida propagación del VON en nuevas áreas como el continente americano, también asociado con la severidad de la enfermedad en los seres humanos y los équidos ha aumentado las preocupaciones respecto a la necesidad de mejor prevenir y controlar las futuras incursiones de VNO (Rodríguez-Prieto *et al.*, 2012). Una medida preventiva mejor combina protección personal para evitar las picaduras de mosquitos o con reducir el número de mosquitos (Hansen, 2004). Los brotes de VNO en los équidos ocurren generalmente en las condiciones climáticas y ambientales específicas y, por lo general, antes de la detección de casos de VNO en los seres humanos. Apuntando a las estrategias de vigilancia en zonas y períodos de tiempo identificados como conveniente para los brotes de VNO en los équidos puede actuar como un sistema de alerta temprana para prevenir la enfermedad en los équidos y los seres humanos (Rodríguez-Prieto *et al.*, 2012). Los caballos no vacunados corren el riesgo de desarrollar enfermedad de VON en regiones endémicas. La vacunación eficaz reduce la frecuencia de la enfermedad y disminuye la severidad de la enfermedad en los individuos vacunados que se infectan con el VON (Davis *et al.*, 2008). Hemos demostrado que los caballos son susceptibles a la infección experimental y que los caballos se infectaron con linaje 1 o linaje 2 provocan un perfil similar al anticuerpo en muestras de suero (Castillo-Olivares *et al.*, 2011). Datos recientes indican que los linfocitos CD4 + son necesarios para una protección eficaz contra la enfermedad; en particular, entre linfocitos CD8 + y CD4 + debe ser funcional. La vacunación con un producto

inactivado de VON efectivamente inducida por un antígeno específico de respuestas de anticuerpos, así como activación de los linfocitos CD4 + y CD8 + (Davis *et al.*, 2008). Estos datos sugieren que respuestas de anticuerpos neutralizantes virus persistan por más tiempo que los niveles de VNO específicos IgM en suero y que no hay diferencias notables en el perfil de anticuerpos después de la infección experimental de caballos con linaje 1 y virus de linaje 2. Además, la duración del IgM parece ser de corta duración en los caballos y puede ser útil para identificar y diferenciar las infecciones recientes por anteriormente expuestos los animales (Castillo-Olivares *et al.*, 2011).

9.1.- VACUNAS

La vacunación proporciona la medida definitiva para la protección personal contra la enfermedad del VON. El desarrollo de una vacuna del oeste del Nilo para los seres humanos está justificado por la incertidumbre que rodea el tamaño y la frecuencia de futuras epidemias. Por lo menos dos empresas (Acambis Inc. y Baxter/inmuno) han iniciado la investigación y desarrollo de vacunas humanas (Monath, 2001). Los esfuerzos para desarrollar vacunas humanas y veterinarias han adoptado enfoques tanto tradicionales como nuevos. Una vacuna contra el virus entero inactivado con formalina ha sido aprobada para su uso en caballos (Hall and Khromykh, 2004). Para la prevención en equinos, Fort Dodge está diseñando vacunas inactivadas con formol contra la encefalitis (Monath, 2001). Las vacunas de ADN que codifican para las proteínas estructurales del VNO también han sido evaluadas para uso veterinario y se han encontrado para ser protectora en ratones, caballos y aves (Hall and Khromykh, 2004). Una plataforma

de tecnología novedosa para vacunas recombinantes vivos, atenuadas (ChimeriVax) representa un enfoque prometedor para el rápido desarrollo de una vacuna del oeste del Nilo (Monath, 2001). Estudios adicionales han demostrado que la inmunización con la variante benigna del VON, el virus de Kunjin, también proporciona inmunidad protectora contra la cepa virulenta de América del norte (Hall and Khromykh, 2004). Los niveles de eficacia y seguridad, así como problemas logísticos, económicos y ambientales, deben todos considerarse detenidamente antes de vacunas candidatas son aprobadas y seleccionadas para la distribución y fabricación a gran escala (Hall and Khromykh, 2004). Para satisfacer la necesidad urgente de controlar la infección por VON en la población equina, hemos desarrollado una vacuna VON matada (Ng *et al.*, 2003). Estos estudios establecen que el uso de virus vivo atenuado de Flavivirus modificado es seguro de utilizar para inmunopprofilaxis contra enfermedad de VON en caballos (Long *et al.*, 2007). Los resultados indican que el uso de vacunas comerciales actualmente disponibles son eficaces en la prevención y su uso está justificado económicamente (Gardner *et al.*, 2007).

10.-TRATAMIENTO

Todo paciente con sospecha de meningoencefalitis, especialmente pacientes en edad avanzada, deberá ser hospitalizado para su observación, cuidado y soporte; se deberá también descartar las causas tratables de infección o la condición del SNC como podría ser la encefalitis por virus del Herpes simple (Téllez *et al.*, 2006). No hay tratamiento antiviral establecido para la encefalitis del VON o para cualquier otra infección causada por flavivirus. Sin embargo, se han

intentado diversos tratamientos en casos de VON que incluyen la ribavirina, el interferón $\alpha 2b$, la gammaglobulina hiperinmune contra el VON. La ribavirina, un análogo de la guanidina, ha demostrado tener actividad contra virus ADN y ARN *in vitro*. El aumento en la concentración de ribavirina inhibe la replicación y citopatogenicidad de VON en las células neuronales *in vitro* (Téllez *et al.*, 2006). El tratamiento de apoyo incluye medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, fluidos, antimicrobianos (Porter *et al.*, 2003). En algunos documentos mencionan la Equinácea (*E. angustifolia*) que estimularon el número de neutrófilos en caballos normales y el (*Panax quinquefolius*) Ginseng que inducen mayor y más rápida respuestas de anticuerpos a EHV-1 (herpes equino tipo 1 del virus) de la vacunación (Yong, 2014). Apoyo y cuidado es el único tratamiento disponible. Los medicamentos anti-inflamatorios como los AINE, esteroides, y 10% de DMSO puede ayudar a aliviar la inflamación del SNC y dolor. Algunos caballos pueden requerir líquidos intravenosos y el posible apoyo de nutrientes. En casos los caballos fueron tratados con extracto de ginseng (*Panax quinquefolium*) una dosis de 5 mg / kg / IM / 24 H y el extracto de Echinacea (*E. augustifolia*) una dosis de 12 mg / kg / IM / 24 H por 5 días (Yong, 2014). La Inmunoglobulina en pacientes previamente infectados con VON ha sido probada y administrada a un pequeño número de pacientes con resultados prometedores y está siendo considerada para futuros ensayos clínicos. La terapia con inmunoglobulina para VON por vía intravenosa es biológicamente admisible por su eficacia en otros virus así como la importancia aparente de inmunidad humoral en modelos animales de VON. Hoy en día, el tratamiento para la infección de VON es básicamente de soporte. Este tratamiento debe incluir atención a complicaciones como parálisis respiratoria,

neumonía por aspiración y convulsiones, cuidados que usualmente requieren del manejo en una unidad de cuidados intensivos (Téllez *et al.*, 2006). El tratamiento está dirigido a la reducción de la inflamación del SNC, evitando lesiones auto infligidas y proporcionar fluido y atención nutricional (Castillo-Olivares and Wood, 2004).

11.- CONTROL

Identificar las medidas de control para la transmisión de factores de riesgo es vital para el futuro de la salud pública. Mayores densidades de población equina y humana se asociaron con una incidencia de casos de VON ligeramente disminuida (Gates and Boston, 2009). Condiciones ambientales pueden utilizarse para identificar aquellas áreas que se encuentran en mayor riesgo de VON. Gestores de salud pública podrían utilizar mapas de predicción, que están basados en información de animales o humana y desarrollados a partir de información meteorológica de comienzos de la temporada anual, para guiar las decisiones en curso sobre cuando y donde a las estrategias de intervención de foco para el VON (Epp *et al.*, 2011).

12.- CONCLUSIÓN

El concepto de enfermedades nuevas y emergentes ha capturado el interés público y ha revitalizado a la comunidad de investigación de enfermedades infecciosas de la salud pública. Este interés también ha resultado en la competencia por fondos y césped guerras entre funcionarios públicos y científicos

de salud pública y salud animales y, en algunos casos, ha retrasado y obstaculiza el progreso hacia la eficaz prevención y control de Biodefensa. Hay una lista dinámica de brotes causando considerable morbilidad y mortalidad en los seres humanos y a menudo en las especies animales de presa. Algunos agentes tienen el potencial de convertirse en grandes epidemias. Hay muchos factores determinantes que influyen en la aparición de enfermedades de la preocupación que requieren el uso de la comprensión actual de la naturaleza del agente persistencia y extensión. Factores adicionales que son globales deben agregarse a los planes de prevención y control. A esta mezcla compleja se ha añadido la posibilidad de liberación accidental o malicioso de agentes. La naturaleza de los agentes infecciosos emergentes y su impacto es muy impredecible. Los modelos que se esfuerzan para predecir la dinámica de los agentes pueden ser útiles pero también pueden cegarnos a aumentar los riesgos de enfermedad, si no coincide con un modelo específico. Las investigaciones de campo de los acontecimientos tempranos serán cruciales y deben conducir las acciones de prevención y control. Muchos agentes patógenos han desarrollado estrategias para superar los extremos de cualidades de embalse como el tamaño de la población y densidad. Cada agente infeccioso se propaga más fácilmente cuando sus anfitriones están más juntos. Zoonosis deben tratarse en el interfaz de salud humana y animal por toda la información disponible. Las lecciones aprendidas de la aparición de y respuesta a los agentes como el virus del Nilo Occidental, la gripe aviar H5N1, SARS y la encefalopatía espongiforme bovina, la causa de la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt - Jakob en los seres humanos, deben utilizarse para

crear mejores planes de respuesta y afrontar el reto de salud pública y Biodefensa (Murphy, 2008).

13.- BIBLIOGRAFÍA

- BENDER, J. B., HUESTON, W. & OSTERHOLM, M. 2006. Recent animal disease outbreaks and their impact on human populations. *J Agromedicine*, 11, 5-15.
- BLITVICH, B. J. 2008. Transmission dynamics and changing epidemiology of West Nile virus. *Anim Health Res Rev*, 9, 71-86.
- BOURGEOIS, M. A., DENSLOW, N. D., SEINO, K. S., BARBER, D. S. & LONG, M. T. 2011. Gene expression analysis in the thalamus and cerebrum of horses experimentally infected with West Nile virus. *PLoS One*, 6, e24371.
- CANTILE, C., DEL PIERO, F., DI GUARDO, G. & ARISPICI, M. 2001. Pathologic and immunohistochemical findings in naturally occurring West Nile virus infection in horses. *Vet Pathol*, 38, 414-21.
- CANTILE, C., DI GUARDO, G., ELENI, C. & ARISPICI, M. 2000. Clinical and neuropathological features of West Nile virus equine encephalomyelitis in Italy. *Equine Vet J*, 32, 31-5.
- CASTILLO-OLIVARES, J., MANSFIELD, K. L., PHIPPS, L. P., JOHNSON, N., TEARLE, J. & FOOKS, A. R. 2011. Antibody response in horses following experimental infection with West Nile Virus lineages 1 and 2. *Transbound Emerg Dis*, 58, 206-12.
- CASTILLO-OLIVARES, J. & WOOD, J. 2004. West Nile virus infection of horses. *Vet Res*, 35, 467-83.
- COOPER, J. E. 2002. Diagnostic pathology of selected diseases in wildlife. *Rev Sci Tech*, 21, 77-89.

- CHINIKAR, S., JAVADI, A., ATA EI, B., SHAKERI, H., MORADI, M., MOSTAFAVI, E. & GHIASI, S. M. 2012. Detection of West Nile virus genome and specific antibodies in Iranian encephalitis patients. *Epidemiol Infect*, 140, 1525-9.
- DAVIS, E. G., ZHANG, Y., TUTTLE, J., HANKINS, K. & WILKERSON, M. 2008. Investigation of antigen specific lymphocyte responses in healthy horses vaccinated with an inactivated West Nile virus vaccine. *Vet Immunol Immunopathol*, 126, 293-301.
- ELLIS, A. E., MEAD, D. G., ALLISON, A. B., STALLKNECHT, D. E. & HOWERTH, E. W. 2007. Pathology and epidemiology of natural West Nile viral infection of raptors in Georgia. *J Wildl Dis*, 43, 214-23.
- EPP, T., WALDNER, C., WEST, K. & TOWNSEND, H. 2007. Factors associated with West Nile virus disease fatalities in horses. *Can Vet J*, 48, 1137-45.
- EPP, T. Y., WALDNER, C. & BERKE, O. 2011. Predictive risk mapping of West Nile virus (WNV) infection in Saskatchewan horses. *Can J Vet Res*, 75, 161-70.
- FARFAN-ALE, J. A., BLITVICH, B. J., LORONO-PINO, M. A., MARLENEE, N. L., ROSADO-PAREDES, E. P., GARCIA-REJON, J. E., FLORES-FLORES, L. F., CHULIM-PERERA, L., LOPEZ-URIBE, M., PEREZ-MENDOZA, G., SANCHEZ-HERRERA, I., SANTAMARIA, W., MOO-HUCHIM, J., GUBLER, D. J., CROPP, B. C., CALISHER, C. H. & BEATY, B. J. 2004. Longitudinal studies of West Nile virus infection in avians, Yucatan State, Mexico. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 4, 3-14.
- FERNANDEZ-SALAS, I., CONTRERAS-CORDERO, J. F., BLITVICH, B. J., GONZALEZ-ROJAS, J. I., CAVAZOS-ALVAREZ, A., MARLENEE, N. L.,

- ELIZONDO-QUIROGA, A., LORONO-PINO, M. A., GUBLER, D. J., CROPP, B. C., CALISHER, C. H. & BEATY, B. J. 2003. Serologic evidence of West Nile Virus infection in birds, Tamaulipas State, Mexico. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 3, 209-13.
- FERNÁNDEZ-SALAS, I., GARZA-RODRÍGUEZ, M. D. L., BEATY, B. J., JIMÉNEZ, J. R. & RIVAS-ESTILLA, A. M. 2007. Presencia del virus del oeste del Nilo en el noreste de México. *salud pública de méxico*, 49, 210-217.
- FITZGERALD, S. D., PATTERSON, J. S., KIUPEL, M., SIMMONS, H. A., GRIMES, S. D., SARVER, C. F., FULTON, R. M., STEFICEK, B. A., COOLEY, T. M., MASSEY, J. P. & SIKARSKIE, J. G. 2003. Clinical and pathologic features of West Nile virus infection in native North American owls (Family strigidae). *Avian Dis*, 47, 602-10.
- GAMINO, V. & HOFLE, U. 2013. Pathology and tissue tropism of natural West Nile virus infection in birds: a review. *Vet Res*, 44, 39.
- GARCIA-TAPIA, D., HASSETT, D. E., MITCHELL, W. J., JR., JOHNSON, G. C. & KLEIBOEKER, S. B. 2007. West Nile virus encephalitis: sequential histopathological and immunological events in a murine model of infection. *J Neurovirol*, 13, 130-8.
- GARCIA-TAPIA, D., LOIACONO, C. M. & KLEIBOEKER, S. B. 2006. Replication of West Nile virus in equine peripheral blood mononuclear cells. *Vet Immunol Immunopathol*, 110, 229-44.
- GARDNER, I. A., WONG, S. J., FERRARO, G. L., BALASURIYA, U. B., HULLINGER, P. J., WILSON, W. D., SHI, P. Y. & MACLACHLAN, N. J.

2007. Incidence and effects of West Nile virus infection in vaccinated and unvaccinated horses in California. *Vet Res*, 38, 109-16.
- GATES, M. C. & BOSTON, R. C. 2009. Irrigation linked to a greater incidence of human and veterinary West Nile virus cases in the United States from 2004 to 2006. *Prev Vet Med*, 89, 134-7.
- GODSEY, M. S., JR., BLACKMORE, M. S., PANELLA, N. A., BURKHALTER, K., GOTTFRIED, K., HALSEY, L. A., RUTLEDGE, R., LANGEVIN, S. A., GATES, R., LAMONTE, K. M., LAMBERT, A., LANCIOTTI, R. S., BLACKMORE, C. G., LOYLESS, T., STARK, L., OLIVERI, R., CONTI, L. & KOMAR, N. 2005. West Nile virus epizootiology in the southeastern United States, 2001. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 5, 82-9.
- GUBLER, D. J., CAMPBELL, G. L., NASCI, R., KOMAR, N., PETERSEN, L. & ROEHRIG, J. T. 2000. West Nile virus in the United States: guidelines for detection, prevention, and control. *Viral Immunol*, 13, 469-75.
- GUERRERO-SANCHEZ, S., CUEVAS-ROMERO, S., NEMETH, N. M., TRUJILLO-OLIVERA, M. T., WORWA, G., DUPUIS, A., BRAULT, A. C., KRAMER, L. D., KOMAR, N. & ESTRADA-FRANCO, J. G. 2011. West Nile virus infection of birds, Mexico. *Emerg Infect Dis*, 17, 2245-52.
- HALL, R. A. & KHROMYKH, A. A. 2004. West Nile virus vaccines. *Expert Opin Biol Ther*, 4, 1295-305.
- HANSEN, G. R. 2004. West Nile Virus. *Kans Nurse*, 79, 1-2.
- HARTEMINK, N. A., DAVIS, S. A., REITER, P., HUBALEK, Z. & HEESTERBEEK, J. A. 2007. Importance of bird-to-bird transmission for the establishment of West Nile virus. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 7, 575-84.

- HIROTA, J., SHIMIZU, S. & SHIBAHARA, T. 2013. Application of West Nile virus diagnostic techniques. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 11, 793-803.
- IBARRA-JUAREZ, L., EISEN, L., BOLLING, B. G., BEATY, B. J., BLITVICH, B. J., SANCHEZ-CASAS, R. M., AYALA-SULCA, Y. O. & FERNANDEZ-SALAS, I. 2012. Detection of West Nile virus-specific antibodies and nucleic acid in horses and mosquitoes, respectively, in Nuevo Leon State, northern Mexico, 2006-2007. *Med Vet Entomol*, 26, 351-4.
- IYER, A. V. & KOUSOULAS, K. G. 2013. A review of vaccine approaches for West Nile virus. *Int J Environ Res Public Health*, 10, 4200-23.
- KENDRA N. PESKO & EBEL, G. D. 2011. West Nile virus population genetics and evolution. *Elsevier*.
- KLEIBOEKER, S. B., LOIACONO, C. M., ROTTINGHAUS, A., PUE, H. L. & JOHNSON, G. C. 2004. Diagnosis of West Nile virus infection in horses. *J Vet Diagn Invest*, 16, 2-10.
- LONG, M. T., GIBBS, E. P., MELLENCAMP, M. W., ZHANG, S., BARNETT, D. C., SEINO, K. K., BEACHBOARD, S. E. & HUMPHREY, P. P. 2007. Safety of an attenuated West Nile virus vaccine, live Flavivirus chimera in horses. *Equine Vet J*, 39, 486-90.
- LUIS BERROCAL, JOSÉ PEÑA, GONZÁLEZ, M. & MATTAR, S. 2006. Virus del Oeste del Nilo: Ecología y Epidemiología de un Patógeno Emergente en Colombia. *Rev. salud pública.*, 218-228.
- MANN, B. R., MCMULLEN, A. R., GUZMAN, H., TESH, R. B. & BARRETT, A. D. 2013. Dynamic transmission of West Nile virus across the United States-Mexican border. *Virology*, 436, 75-80.

- MELANIE, D. 2006. Pathogenesis of West Nile Virus Infection: a Balance between Virulence, Innate and Adaptative Immunity, and Viral Evasion. *Virology*.
- MURPHY, F. A. 2008. Emerging zoonoses: the challenge for public health and biodefense. *Prev Vet Med*, 86, 216-23.
- NG, T., HATHAWAY, D., JENNINGS, N., CHAMP, D., CHIANG, Y. W. & CHU, H. J. 2003. Equine vaccine for West Nile virus. *Dev Biol (Basel)*, 114, 221-7.
- NIELSEN, C. F., REISEN, W. K., ARMIJOS, M. V., MACLACHLAN, N. J. & SCOTT, T. W. 2008. High subclinical West Nile virus incidence among nonvaccinated horses in northern California associated with low vector abundance and infection. *Am J Trop Med Hyg*, 78, 45-52.
- OLSEN, G. H., MILLER, K. J., DOCHERTY, D. E., BOCHSLER, V. S. & SILEO, L. 2009. Pathogenicity of West Nile virus and response to vaccination in sandhill cranes (*Grus canadensis*) using a killed vaccine. *J Zoo Wildl Med*, 40, 263-71.
- PEREZ RUIZ, M., GAMEZ, S. S. & CLAVERO, M. A. 2011. [West Nile virus infection]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 29 Suppl 5, 21-6.
- PORTER, M. B., LONG, M. T., GETMAN, L. M., GIGUERE, S., MACKAY, R. J., LESTER, G. D., ALLEMAN, A. R., WAMSLEY, H. L., FRANKLIN, R. P., JACKS, S., BUERGELT, C. D. & DETRISAC, C. J. 2003. West Nile virus encephalomyelitis in horses: 46 cases (2001). *J Am Vet Med Assoc*, 222, 1241-7.
- REISEN, W. K., PADGETT, K., FANG, Y., WOODS, L., FOSS, L., ANDERSON, J. & KRAMER, V. 2013. Chronic infections of West Nile virus detected in California dead birds. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 13, 401-5.

- RODRIGUEZ-PRIETO, V., MARTINEZ-LOPEZ, B., MARTINEZ, M., MUNOZ, M. J. & SANCHEZ-VIZCAINO, J. M. 2012. Identification of suitable areas for West Nile virus outbreaks in equid populations for application in surveillance plans: the example of the Castile and Leon region of Spain. *Epidemiol Infect*, 140, 1617-31.
- SENNE, D. A., PEDERSEN, J. C., HUTTO, D. L., TAYLOR, W. D., SCHMITT, B. J. & PANIGRAHY, B. 2000. Pathogenicity of West Nile virus in chickens. *Avian Dis*, 44, 642-9.
- TÉLLEZ, I., CALDERÓN, O., FRANCO, P. & DEL RÍO, C. 2006. El virus del Oeste del Nilo: una realidad en México. *Gac. méd. Méx*, 142, 493-499.
- TONYA M. COLPITTS, MICHAEL J. CONWAY, MONTGOMERY, R. R. & FIKRIG, A. E. 2012. West Nile Virus: Biology, Transmission, and Human Infection. *Clinical Microbiology Reviews*.
- VAN DER MEULEN, K. M., PENZAERT, M. B. & NAUWYNCK, H. J. 2005. West Nile virus in the vertebrate world. *Arch Virol*, 150, 637-57.
- WAGNER, B., GLASER, A., HILLEGAS, J. M., ERB, H., GOLD, C. & FREER, H. 2008. Monoclonal antibodies to equine IgM improve the sensitivity of West Nile virus-specific IgM detection in horses. *Vet Immunol Immunopathol*, 122, 46-56.
- WEISSENBOCK, H., HUBALEK, Z., BAKONYI, T. & NOWOTNY, N. 2010. Zoonotic mosquito-borne flaviviruses: worldwide presence of agents with proven pathogenicity and potential candidates of future emerging diseases. *Vet Microbiol*, 140, 271-80.

- WUNSCHMANN, A., SHIVERS, J., BENDER, J., CARROLL, L., FULLER, S., SAGGESE, M., VAN WETTERE, A. & REDIG, P. 2004. Pathologic findings in red-tailed hawks (*Buteo jamaicensis*) and Cooper's hawks (*Accipiter cooper*) naturally infected with West Nile virus. *Avian Dis*, 48, 570-80.
- YONG, W. S. 2014. The use of Ginseng and Echinacea on treatment of West Nile Virus Infected Horses. *science*, 2.
- ZIEGLER, U., ANGENVOORT, J., FISCHER, D., FAST, C., EIDEN, M., RODRIGUEZ, A. V., REVILLA-FERNANDEZ, S., NOWOTNY, N., DE LA FUENTE, J. G., LIERZ, M. & GROSCHUP, M. H. 2013. Pathogenesis of West Nile virus lineage 1 and 2 in experimentally infected large falcons. *Vet Microbiol*, 161, 263-73.