

Fiebre del Nilo Occidental

Enfermedad neuroinvasiva del Nilo Occidental, Enfermedad del Nilo Occidental, Encefalitis equina del Cercano Oriente, Lordige

Última actualización:
Agosto del 2009



IOWA STATE UNIVERSITY®

College of Veterinary Medicine
Iowa State University
Ames, Iowa 50011
Phone: 515.294.7189
Fax: 515.294.8259
cfsph@iastate.edu
www.cfsph.iastate.edu



INSTITUTE FOR
INTERNATIONAL
COOPERATION IN
ANIMAL BIOLOGICS

Iowa State University
College of Veterinary Medicine
www.cfsph.iastate.edu/IICAB/

Importancia

El virus del Nilo Occidental (VNO) es un virus aviar, que puede causar una enfermedad mortal en algunas especies de mamíferos, reptiles y aves. La mayoría de los casos clínicos se producen en humanos y caballos. Aproximadamente el 80% de los humanos infectados permanecen asintomáticos; el 20% tiene síntomas similares a los de la gripe. Menos del 1% desarrolla meningitis, encefalitis o parálisis aguda, pero algunos de estos casos son mortales u ocasionan discapacidad permanente. Los signos neurológicos también se observan en algunos équidos y, ocasionalmente, en otros mamíferos. Se han reportado brotes en cocodrilos. Algunas cepas clínicas nuevas del virus del Nilo Occidental parecen ser virulentas. Antes de 1994, la enfermedad se producía esporádicamente en humanos y caballos, o como epidemias relativamente menores en zonas rurales y los signos neurológicos graves eran poco frecuentes en la mayoría de los brotes. Hasta 1999, el virus del Nilo Occidental también estuvo circunscrito al Hemisferio oriental. No obstante, se observaron brotes graves en Argelia, Rumania, Marruecos, Túnez, Italia, Rusia e Israel entre 1994 y 1999 y el virus se propagó a Norteamérica en 1999. Un aumento en la incidencia de enfermedad neurológica y un índice de letalidad más elevado ha sido asociado a estos virus. Algunas cepas virales recientes también, causan signos clínicos en aves. En consecuencia, la FNO surge como una preocupación sanitaria significativa, tanto médica como veterinaria, en América, Europa, la cuenca del Mediterráneo y en otras regiones.

Los efectos del VNO han sido drásticos en Norteamérica, donde la epidemia se propagó a caballos y humanos. Aunque la vacunación puede controlar la enfermedad en los equinos, no existen vacunas disponibles para humanos y miles de personas se enferman todos los años, en Estados Unidos y Canadá. Muchas especies norteamericanas de aves se han visto afectadas por este virus. Ocasionó la muerte de gran cantidad de cuervos, arrendajos azules y otros córvidos, así como petirrojos americanos, curucuchas, pájaro azul del este, herrerillos comunes, carboneros cresta negra y urogallos. Se han observado brotes en gansos domésticos, faisanes y perdices, y ocasionalmente algunos casos en psitácidos en cautiverio. Muchas especies de aves de zoológico se han visto afectadas. Los efectos de este virus en especies amenazadas o en peligro podrían ser significativos. La situación de los cóndores de California y los urogallos de las artemisas, ambos susceptibles a contraer este virus, es particularmente preocupante. El VNO descubierto en Estados Unidos se estableció en Canadá, partes de América Central y del Sur, y en el Caribe y continúa expandiéndose. Si este virus se introdujera en Hawái, podría ser catastrófico para algunas aves nativas.

Etiología

El VNO es un arbovirus del género *Flavivirus* de la familia Flaviviridae. Este virus pertenece al complejo o serogrupo de virus de la encefalitis japonesa. Existen por lo menos dos linajes genéticos del VNO. El linaje 1, que ha causado los brotes más recientes, se puede dividir en tres clados (1a, 1b y 1c); este contiene virus virulentos y atenuados. Muchos de los virus virulentos encontrados en los brotes recientes pertenecen al clado 1a, que se ha expandido. La cepa que ingresó en Estados Unidos en 1999, denominada NY99, parece estar relacionada con el virus del linaje 1a observado en Israel desde 1997 al 2000, y es una de las más virulentas. Una variante de este virus, llamada WN02, se ha convertido últimamente en la cepa predominante en Estados Unidos y Canadá, y NY99 parece haber desaparecido. En América, se han aislado varias cepas atenuadas del VNO desde el 2003. El clado 1b contiene los virus Kunjin, un subtipo del VNO observado en Australia y el clado 1c contiene virus observados en la India. Los virus del linaje 2, que se observan principalmente en África, generalmente causan infecciones asintomáticas o afecciones leves. También existen especies virulentas en los virus del linaje 2. Uno de ellos ha ocasionado encefalitis en aves rapaces de Europa Central.

Nuevas cepas clínicas encontradas en la República Checa, Rusia y Malasia podrían representar, linajes nuevos del VNO. Algunos estudios recientes sugieren que este virus se puede clasificar hasta en cinco linajes.

Distribución geográfica

Los virus del Nilo Occidental se encuentran en gran parte del mundo (África, partes de Asia y Europa, la región del Mediterráneo, Medio Oriente, Australia y América).

El VNO apareció por primera vez en el Hemisferio Occidental, en 1999, cuando se introdujo un virus del linaje 1a en Nueva York. Desde ese momento se ha propagado hacia el norte a Canadá, y hacia el sur a América Central y del Sur y el Caribe. Desde Enero del 2009, hay evidencia de la existencia de este virus en lugares tan australes como Colombia, Argentina y Venezuela. Aún no se ha introducido en Hawái, ni en otras islas. Los virus del linaje 1a también se observan en la región noreste y central de África, Medio Oriente y en partes de Europa continental. Aunque se ha observado la seroconversión a VNO en pollos centinelas en el Reino Unido, la vigilancia reciente no ha detectado signos que comprueben la circulación del virus en aves silvestres, caballos o en humanos. Los virus del linaje 1b (virus Kunjin) se observan en Australia y los del linaje 1c, en la India.

Se han aislado virus del linaje 2 principalmente en el sur del desierto de Sahara, en África, donde existen ciertas regiones en las que circulan junto a los virus del linaje 1. También se observan en Madagascar. cepas virulentas se aislaron del linaje 2 en aves rapaces enfermas en Europa Central (Hungría). También pueden aparecer fuera de África otras cepas del linaje 2; un cepa aparentemente no virulenta, fue aislada en aves migratorias de Chipre en 1968, recientemente se demostró que pertenecía a ese linaje.

Transmisión

Se transmite principalmente a través de mosquitos. En América del Norte, existen signos de infección en, por lo menos 59 especies. *Culex pipiens*, *Culex quinquefasciatus*, *Culex restuans*, *Culex salinarius* y *Culex tarsalis* son vectores eficaces. Otras especies, entre ellas: *Culex nigripalpus*, *Aedes albopictus*, *Aedes vexans* y *Ochlerotatus triseriatus* pueden ser importantes en la transmisión. En algunas especies de mosquitos se ha demostrado la transmisión transovárica. Los mosquitos que pueden sobrevivir el invierno también pueden albergar VNO. Es posible que otros artrópodos desempeñen roles de menor importancia en la transmisión. Se han documentado infecciones en garrapatas de Asia, Europa y el Medio Oriente, y se ha demostrado la transmisión experimental de VNO a través de garrapatas blandas (familia Argasidae). Las moscas planas o hipoboscidas podrían transmitir este virus en América del Norte y se han encontrado piojos infectados (*Philoaterus* spp.) en cuervos, con VNO.

Las aves son huéspedes que constituyen el reservorio principal del VNO. El nivel y la duración de la viremia varían según la especie. En regiones endémicas, este virus se mantiene a través de un ciclo enzootico entre

culicoides y aves. Cuando las condiciones ambientales favorecen una elevada amplificación viral, un número significativo de "vectores puente" (mosquitos que se alimentan de aves y mamíferos) se infectan al final del verano y pueden propagar el virus a humanos, caballos y otros huéspedes accidentales. Las aves migratorias pueden transportar el virus a nuevas regiones. En algunas aves, la viremia puede persistir durante más de tres meses y posiblemente contribuir a la supervivencia del virus durante el invierno. Algunas especies de cuervos, arrendajos, urracas, pelícanos y otras aves pueden excretar VNO en secreciones orales y cloacales, así como transmitir el virus en forma directa.

Se comprobó evidencia de transmisión horizontal durante un brote en gansos domésticos. Los pavos y pollos infectados experimentalmente pueden excretar VNO en las heces durante varios días. La infectividad del virus que se encuentra en las heces aviares disminuye drásticamente después de 24 horas. También se observa este virus en la piel de los gansos y en las plumas de los cuervos, lo que posiblemente contribuye a la transmisión por canibalismo y picaduras de plumas. Las aves rapaces y los cuervos pueden infectarse cuando se alimentan de otros animales, y las especies insectívoras pueden ingerir mosquitos infectados.

La mayoría de los mamíferos se infectan a través de picaduras de mosquito. Los mamíferos carnívoros y los reptiles (por ej. gatos y cocodrilos) también se pueden infectar al ingerir tejidos que contienen el virus. La carne de caballo contaminada con VNO causó un brote en cocodrilos. La mayoría de las especies no aviares, incluso los humanos y los caballos, son huéspedes trampa y no transmiten el VNO a los mosquitos. No obstante, este puede no ser el caso de algunas especies de ardillas arborícolas y terrestres, conejos, gatos y cocodrilos, cuyos niveles de viremia son más altos. En Rusia, existe al menos una especie de rana (*Rana ridibunda*) que desarrolla una viremia alta y es un potencial huésped, reservorio. Se ha registrado transmisión directa entre cocodrilos durante el contacto cercano, posiblemente a través de materia fecal con eliminación del virus. Las ardillas terrestres y arborícolas pueden eliminar VNO a través de las heces, secreciones orales y/o la orina, y posiblemente presenten la capacidad de transmitir el virus horizontalmente. También se encuentra en la orina de los hámsters infectados experimentalmente. Las ranas toro americanas y las iguanas verdes infectadas experimentalmente tienen una viremia baja, pero pueden eliminar cantidades muy pequeñas de virus en forma oral y/o a través de los líquidos cloacales. En ovejas y ratones infectados experimentalmente, se registró transmisión transplacentaria. El rol epidemiológico de huéspedes mamíferos, reptiles y anfibios en la conservación de VNO aún debe establecerse.

Los humanos en general se infectan a través de la picadura de mosquitos, pero se han encontrado casos en

Fiebre del Nilo Occidental

personas que manipulan aves infectadas o tejidos infectados de cocodrilos. Un brote en los empleados de un criadero de pavos pudo haber sido ocasionado por la transmisión fecal-oral, exposición de la piel lesionada o de las membranas mucosas al virus, o la exposición por aerosoles. Los humanos no eliminan VNO a través de sus secreciones o excreciones, pero el virus puede ingresar por transfusiones de sangre y trasplantes de órganos. Se han registrado casos aislados de transmisión transplacentaria y de probable transmisión por la leche materna.

Desinfección

Muchos desinfectantes pueden destruir el VNO, entre ellos, soluciones de hipoclorito de sodio (500-5000 ppm de cloro disponible), peróxido de hidrógeno al 2-3%, glutaraldehído al 2%, formaldehído al 3-8%, etanol, yodo al 1% y yodóforos fenólicos. También se inactiva mediante luz ultravioleta y rayos gamma y con temperatura (30 - 56 °C).

Infecciones en humanos

Período de incubación

El período de incubación es de 2 a 14 días.

Signos clínicos

La enfermedad en humanos se clasifica de dos maneras: Fiebre del Nilo Occidental, que es relativamente leve y similar a la gripe, y enfermedad neuroinvasiva del Nilo Occidental (NO), que abarca todos los casos con signos neurológicos. Muchas de las infecciones por VNO son asintomáticas.

La fiebre del Nilo Occidental es la forma más común de la enfermedad, se asemeja a la influenza y se caracteriza por fiebre, malestar general, debilidad, dolor de cabeza y corporal; también se observa anorexia, linfadenopatía, náuseas, diarrea, vómitos, dolor de garganta y conjuntivitis. En ocasiones se desarrolla una lesión eritematosa, macular o papular no prurítica, en el cuello, tronco, brazos o piernas. La mayoría de las infecciones sin complicaciones se resuelven en 2 a 6 días, pero en algunos casos graves, la fatiga persistente puede durar un mes o más.

Pocos pacientes con fiebre del Nilo Occidental desarrollan la enfermedad neuroinvasiva. Esta forma puede ser grave y en algunos casos, es una amenaza para la vida. Se observan tres síndromes: encefalitis, meningitis y parálisis flácida aguda. En el mismo paciente, se presentan con frecuencia síntomas de más de un síndrome. La meningitis del Nilo Occidental se caracteriza por fiebre, dolor de cabeza, rigidez en el cuello y fotofobia; los pacientes afectados sufren alteraciones a nivel de la conciencia, desorientación y/o signos neurológicos focales, que pueden incluir ataxia, incoordinación, temblores, movimientos involuntarios y signos que se asemejan a la enfermedad de Parkinson

(rigidez, inestabilidad postural y bradicinesia). Son frecuentes los signos concomitantes de meningitis y también pueden producirse convulsiones o coma. Algunos pacientes recuperados presentan una disfunción neurológica persistente.

Se observa parálisis flácida aguda (algunas veces denominada poliomiéлитis del Nilo Occidental) en algunos pacientes, que se asemeja a la polio, aparece repentinamente, progresa con rapidez, y con frecuencia llega a una meseta en algunas horas. Es típicamente asimétrica y puede afectar a uno o varios miembros, generalmente las piernas. Los miembros debilitados se oscurecen más que lo normal en el pico de la parálisis. Este síndrome puede estar acompañado de dolor muscular, en la zona lumbar y/o funcionamiento anómalo de la vejiga y el intestino. Algunos pacientes desarrollan dificultad respiratoria, que puede requerir asistencia respiratoria mecánica. Las funciones sensoriales, son por lo general, normales o se ven mínimamente afectadas. Algunos pacientes con parálisis flácida tienen síntomas prodrómicos de FNO, a veces con signos de meningitis o encefalitis; sin embargo, muchos pacientes son asintomáticos antes del inicio de la parálisis. En una etapa tardía de la enfermedad, se puede observar atrofia muscular. La recuperación es sumamente variable: algunos pacientes se recuperan por completo en semanas, mientras que otros permanecen con parálisis.

Son frecuentes las anomalías en los nervios craneales en pacientes con enfermedad neuroinvasiva, que pueden derivar en debilidad facial, mareos, vértigo o nistagmo. Se ha observado rabdomiólisis, miositis, polirradiculitis y otros síndromes. Muchos individuos se quejan de visión borrosa o alteraciones visuales y fotofobia; los síndromes registrados incluyen coriorretinitis, uveítis y neuritis óptica. En algunos brotes, se ha observado miocarditis, pancreatitis, orquitis y hepatitis fulminante.

Se observó un síndrome hemorrágico con compromiso vital en algunos casos FNO en África y recientemente también se informó en un paciente en Estados Unidos.

Transmisibilidad

La transmisión de persona a persona no sucede durante el contacto casual; no obstante, el VNO puede transmitirse por medio de transfusiones de sangre y trasplantes de órganos a partir de personas que no presentan signos clínicos. Se han registrado casos aislados de transmisión transplacentaria y de probable transmisión por leche materna.

Pruebas de diagnóstico

En humanos, las infecciones por VNO con frecuencia se diagnostican mediante serología. Los criterios de diagnóstico son títulos elevados o la presencia de IgM en suero o líquido cefalorraquídeo (LCR) que indica una infección reciente; sin embargo los anticuerpos IgM anti-

Fiebre del Nilo Occidental

VNO pueden persistir en el plasma de algunos individuos durante más de un año. Por esta razón, la presencia de IgM en el suero es presuntiva pero no es definitiva. Los ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA) son las pruebas serológicas de uso más frecuente pero existen otras pruebas como: la neutralización por reducción de placas (PRN) inmunofluorescencia indirecta (IFA) e inhibición de la hemaglutinación. Recientemente, se han desarrollado dos pruebas de diagnóstico rápido, un inmunoensayo con fibra óptica y un inmunoensayo de fluorescencia basado en microesferas. En algunas pruebas serológicas, se pueden presentar reacciones cruzadas con flavivirus estrechamente relacionados, tales como, virus de la fiebre amarilla, encefalitis japonesa, encefalitis de St. Louis o dengue. Por esta razón, las reacciones positivas a ELISA u otras pruebas pueden confirmarse con una prueba PRN.

Algunas veces se pueden detectar antígenos virales o ácidos nucleicos del VNO en tejidos, LCR, sangre y otros fluidos corporales. Se puede encontrar con frecuencia en la sangre de pacientes afectados durante los primeros días posterior a la aparición de la enfermedad. Las pruebas de transcripción inversa y reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) se utilizan con frecuencia para evaluar bancos de sangre destinados a transfusiones. No obstante, la viremia en general desaparece antes de la aparición de signos neurológicos, y el ARN viral generalmente no se encuentra en el suero de pacientes con enfermedad neuroinvasiva. El LCR se puede analizar con RT-PCR, pero pocas veces se recurre a esto en la práctica clínica. La inmunohistoquímica para detectar antígenos virales se utiliza principalmente post mórtem en los casos de la enfermedad neurológica mortal. El aislamiento del virus requiere un nivel 3, de contención y bioseguridad, lo que prácticamente no se utiliza. El aislamiento del virus a partir de LCR y tejido cerebral en general no tiene éxito.

Tratamiento

No se dispone de ningún tratamiento específico más que la terapia de sostén. En algunos casos se puede requerir terapia intensiva y asistencia respiratoria mecánica. Se están evaluando en ensayos clínicos, diversos tratamientos como interferón, nucleótidos antisentido e inmunoglobina intravenosa. Algunos medicamentos antivirales fueron prometedores *in vitro*, pero la mayoría no han sido efectivos en los modelos animales o en su administración a humanos con enfermedades graves. La investigación de nuevos fármacos que puedan inhibir el virus del Nilo Occidental está en marcha.

Prevención

En la mayoría de los casos, las infecciones por VNO se pueden prevenir evitando las picaduras de mosquito. Se deben limitar las actividades al aire libre cuando los mosquitos están activos, en especial durante el período de

mayor probabilidad de picaduras: al atardecer y al amanecer. Se deben utilizar repelentes para mosquitos cuando no se pueda evitar el contacto. Es importante usar pantalones largos y camisas mangas largas; también existe ropa especializada de malla fina (por ejemplo, malla para cubrirse la cabeza y camperas). Entre las medidas que se toman para reducir la población de mosquitos, se encuentra, la aplicación de adulticidas y larvicidas, así como modificaciones ambientales, como el vaciado de recipientes que puedan contener agua estancada. La vigilancia de aves centinela, aves muertas y mosquitos puede ayudar a predecir la exposición humana. Se debe informar la aparición de aves muertas o enfermas, a los organismos de salud, agricultura o los que están relacionados con el control de mosquitos. En algunos casos, es posible examinar solo ciertas especies o grupos de aves, como los córvidos, para detectar el VNO. No se deben manipular animales muertos sin guantes y sin adoptar precauciones sanitarias, ya que las heces y los fluidos corporales pueden ser infecciosos en algunas especies.

Los veterinarios, conservadores y biólogos de la fauna silvestre y otras personas en contacto con animales deben adoptar buenas prácticas de higiene y bioseguridad al manipular aves, mamíferos, reptiles y anfibios que puedan eliminar VNO en las heces, secreciones orales o en la orina. Se deben proteger las membranas mucosas y la piel, del contacto con material infeccioso. En algunas circunstancias, puede ser necesario utilizar un barbijo durante el contacto estrecho. Se debe usar ropa y guantes de protección al practicar necropsias, sobre todo en aves, ardillas y cocodrilos.

Aún no se dispone de vacunas para humanos, pero existen vacunas bajo ensayos clínicos.

Morbilidad y mortalidad

La fiebre del Nilo Occidental y la enfermedad neuroinvasiva en general se presentan en humanos durante el tiempo cálido, cuando los mosquitos están activos. En las regiones templadas de EE. UU. el número de casos alcanza su pico entre julio y octubre, pero se han registrado infecciones desde abril hasta diciembre. Un brote ocurrido en cuervos en invierno, cuando los mosquitos no estaban activos, plantea la posibilidad de que los casos zoonóticos puedan ocurrir por contacto directo todo el año.

La mayoría de las infecciones en humanos son asintomáticas. Aproximadamente el 20% de los infectados durante los brotes más recientes en EE. UU., Europa e Israel desarrollaron FNO, y menos del 1% tuvo enfermedad neuroinvasiva; ésta última es más probable en personas mayores de 50 años y en pacientes inmunodeprimidos. Los pacientes con encefalitis en general son mayores que los que desarrollan meningitis o parálisis flácida. Los receptores de trasplantes de órganos son particularmente susceptibles a la enfermedad neuroinvasiva; si se infectan, se calcula que tienen un

Fiebre del Nilo Occidental

40% de probabilidad de desarrollar esta forma de la enfermedad. Las enfermedades subyacentes como la diabetes y los síndromes autoinmunitarios también se asocian con signos clínicos más graves. La enfermedad neuroinvasiva del Nilo Occidental es poco frecuente en pacientes sanos menores de 30 años, aunque esto puede ocurrir.

El índice de letalidad de casos informados durante los brotes varía, del 4% al 15%. El índice de letalidad global de la enfermedad neuroinvasiva del NO (nilo Occidental) es de aproximadamente el 10%. El riesgo de muerte es mucho más frecuente en pacientes mayores; se ha observado un índice de letalidad de 15-29% en personas mayores de 70 años. Algunos pacientes con enfermedad neuroinvasiva pueden presentar una considerable recaída a largo plazo, luego de la recuperación del cuadro agudo. Los pacientes con encefalitis, son más propensos a tener un mal pronóstico y secuelas a largo plazo con respecto a los que solo presentan meningitis.

El impacto del VNO ha sido mucho mayor en América del Norte que en el Hemisferio Oriental. Todos los años, se informan más de 2.500 casos de fiebre del Nilo Occidental o de la enfermedad neuroinvasiva en EE. UU. y es probable que no se registren muchos casos leves. Una nueva variante norteamericana, el WN02, se puede replicar en mosquitos con mayor rapidez que el virus original, lo que pudo haber contribuido al drástico aumento en los casos de fiebre del Nilo Occidental desde 1999-2001. En Estados Unidos, pocas personas tienen anticuerpos contra VNO, y se prevén ver epidemias todos los veranos. Curiosamente, se han registrado muy pocos casos clínicos o muertes en América Central o América del Sur. Se desconocen las razones de este patrón de comportamiento de la enfermedad; no obstante, podría guardar relación con la inmunidad protectora por reacción cruzada a los flavivirus, aparición de cepas de VNO con virulencia disminuida, una menor vigilancia de rutina y diagnóstico, u otras causas. En zonas donde está presente el dengue, algunas infecciones del Nilo Occidental pueden ser mal diagnosticadas.

Infecciones en animales

Especies afectadas

Las aves silvestres son el reservorio principal del virus del Nilo Occidental. Las paseriformes (aves con patas prensiles) son importantes para la amplificación del virus. Algunos ejemplares de otros órdenes, Charadriiformes (aves playeras), Falconiformes (halcones, águilas, buitres y otras especies afines) y Strigiformes (lechuzas) también pueden transmitir el virus a los mosquitos. Muchas aves, en especial las especies del Hemisferio Oriental, portan el virus de forma asintomática, otras especies pueden enfermarse. En América del Norte, las aves silvestres afectadas con mayor frecuencia son los córvidos (cuervos, urracas y

arrendajos), el petirrojo americano (*Turdus migratorius*), la curucucha (*Sialia sialis*), los herrerillos (*Poecile* sp.), los carboneros cresta negra (*Baeolophus bicolor*) y los pájaros azules del este (*Troglodytes aedon*).

También el VNO ha causado la muerte de lechuzas, gavilanes, halcones, cernícalos americanos, águilas y buitres. Se han registrado brotes en gansos domésticos. Las infecciones en aves gallináceas (orden Galliformes) varían según la especie. Los pollos y pavos se seroconvierten pero permanecen asintomáticos. No obstante, el urogallo de las artemisas (*Centrocercus urophasianus*) es altamente susceptible y se han producido brotes en perdices chukar (*Alectoris chukar*) y faisanes imperiales (*Lophophorus impeyanus*). Se informó sobre un caso en un pavo silvestre (*Meleagris gallopavo* ssp). Las aves psitácidas son relativamente resistentes a la enfermedad, pero se han observado algunos casos en guacamayos, periquitos, rosellas, loros, loros sol (*Aratinga solstitialis*), pericos australianos (*Melopsittacus undulatus*), cacatúas (*Nymphicus hollandicus*) y diversas especies de loros. También se han visto afectados los emús, pingüinos, palomas, flamencos, pelícanos blancos americanos (*Pelecanus erythrorhynchos*), cormoranes, gaviotas, patos de anteojos (*Anas specularis*), grullas grises (*Grus canadensis*) y otras especies. En general, se han registrado infecciones por VNO en casi 300 especies de aves norteamericanas desde 1999.

Entre los mamíferos, la enfermedad aparece en équidos (caballos, asnos y mulas). Se han registrado casos clínicos también en alpacas, ovejas y renos (*Rangifer tarandus*), así como en ardillas silvestres, focas comunes (*Phoca vitulina*), rinocerontes indios (*Rhinoceros unicornis*) y en un lobo, un macaco de Berbería (*Macaca sylvanus*) y un ciervo de cola blanca (*Odocoileus virginianus*). Los perros y gatos parecen infectarse fácilmente, pero rara vez se enferman. Se han hallado anticuerpos de VNO en muchas especies, incluso en ganado bovino, cabras, cerdos, ciervos, lémures, murciélagos, zorrillos, osos, zorros, mapaches, zarigüeyas, conejos, primates, pequeños roedores y insectívoros. Se han confirmado infecciones experimentales en diversos mamíferos: ratones, hámsters, gatos y monos rhesus que desarrollan signos clínicos leves, pero los conejos, cerdos, cobayos, perros y erizos comunes (*Erinaceus europaeus*) permanecen asintomáticos. Entre los reptiles, se han registrado brotes sólo en cocodrilos, pero murieron algunas culebras infectadas experimentalmente (*Thamnophis sirtalis*) y se hallaron anticuerpos en tortugas. Se reportaron infecciones experimentales en iguanas verdes (*Iguana iguana*). Algunos anfibios, entre ellos la rana verde común (*Rana ridibunda*) y la rana toro americana (*Rana catesbeiana*), pueden infectarse con VNO. Algunas especies de mamíferos, reptiles y anfibios, incluso ardillas arborícolas (*Sciurus* sp.), ardillas listadas (*Tamias striatus*), conejos de matorrales (*Sylvilagus floridanus*),

Fiebre del Nilo Occidental

al gátor americano (*Alligator mississippiensis*) y ranas verdes comunes (*Rana ridibunda*) pueden transmitir VNO a los mosquitos, aunque su importancia como reservorios es todavía incierta.

Período de incubación

El período de incubación en caballos es de 3 a 15 días y desconocido en la mayoría de las especies.

Signos clínicos

Aves

Algunas especies de aves son portadoras asintomáticas del VNO, mientras que otras desarrollan signos clínicos. Las aves del hemisferio oriental, en general, no se ven afectadas por la mayoría de los virus que circulan. Existen excepciones, entre ellas, un virus del linaje 1a que causa enfermedad grave en gansos domésticos en Israel y un virus del linaje 2 que es mortal para las aves rapaces de Hungría. En América del Norte, algunas especies de aves tienen infecciones subclínicas, pero otras se enferman.

En criaderos de aves de corral o aves de caza, se han notificado brotes en gansos, perdices chukar y faisanes imperiales, sólo los gansos jóvenes se vieron afectados durante los brotes en América del Norte o Israel; las aves de mayor edad no se enfermaron. Los signos clínicos en polluelos incluyeron pérdida de peso, disminución de la actividad, depresión y signos neurológicos como tortícolis, opistótonos y movimientos rítmicos laterales de la cabeza. En algunas aves se observó miocarditis en la necropsia. Muchas infecciones fueron letales. Se registró la enfermedad en perdices chukar y en faisanes imperiales. En un brote, cientos de perdices chukar de 6-8 semanas de edad fueron encontradas muertas sin mostrar signos clínicos o falta de coordinación, un día previo a su muerte. Se ha informado incoordinación y diarrea, seguido de muerte, en faisanes imperiales. Los pollos y pavos infectados natural o experimentalmente son asintomáticos independientemente de la edad.

Se registró una variedad de signos clínicos en aves de zoológico, en aves psitácidas domésticas y en aves rapaces en cautiverio. Los signos predominantes y el curso de la enfermedad pueden variar según la especie. Son frecuentes los signos inespecíficos como anorexia, pérdida rápida de peso, debilidad, letargo y plumas erizadas; algunas aves presentan signos inespecíficos antes de la muerte. En algunas aves, pueden presentarse signos neurológicos; se ha registrado ataxia, incoordinación, paresia o parálisis, desorientación, temblores, nistagmo, alteraciones visuales, movimientos circulares y convulsiones. En la necropsia, algunas veces se observa miocarditis. También puede ocurrir muerte súbita. No obstante, un búho real mostró signos clínicos leves e intermitentes durante más de cinco meses, y un buitre con signos neurológicos presentó un deterioro progresivo en el transcurso de tres semanas. La mayoría

de las aves afectadas murieron o fueron sacrificadas debido a su condición.

Las aves silvestres afectadas suelen encontrarse muertas y no se ha descrito bien los signos clínicos en muchas especies. Algunas veces se ha registrado miocarditis, encefalitis y otras lesiones en la necropsia. En urogallos infectados experimentalmente se produjeron descargas nasales y orales acuosas, transparentes y profusas. Las aves afectadas erizaban sus plumas, temblaban, se aislaban del grupo y mostraban signos de debilidad o letargo. Estos signos fueron seguidos por alas caídas, ataxia, abundantes secreciones orales y nasales, y respiración dificultosa. En estos urogallos, los signos clínicos progresaron hasta la etapa terminal de la enfermedad, en horas.

Mamíferos

La mayoría de los caballos se infectan de forma asintomática. En casos clínicos, la enfermedad se caracteriza por anorexia, depresión y signos neurológicos, que pueden incluir ataxia, debilidad o parálisis de una o más extremidades, rechinar de dientes, deambulación sin rumbo, convulsiones y/o marcha en círculos. Los temblores de los músculos faciales y del cuello son muy frecuentes. Algunos animales presentan déficit en los nervios craneales, con debilidad o parálisis facial y lingual, lo que puede conducir a dificultades en la deglución. También son frecuentes los cambios en el comportamiento, somnolencia, aprehensión, hiperestesia o períodos de hiper excitabilidad. Algunos caballos con depresión grave y parálisis facial pueden perder la capacidad de sostener la cabeza; que ocasiona un edema facial severo. Es posible observar coma, alteraciones en la visión y presión de la cabeza contra objetos, pero esto es menos común que en los casos de encefalitis causada por alfavirus. También se han registrado cólicos y disfunciones urinarias (desde leve esfuerzo hasta estranguria). En algunos casos se presenta fiebre pero no en todos. Se ha observado hepatitis mortal en asnos con signos neurológicos en Francia. Las lesiones, infecciones pulmonares adquiridas durante el reposo prolongado, y otros efectos secundarios pueden complicar el curso de la enfermedad. Algunos animales mueren espontáneamente, pero muchos de ellos, que tienen afecciones graves, son sacrificados por razones humanitarias. Los caballos que se recuperan, en general, comienzan a mostrar signos de mejoría, dentro de los siete días, de la aparición de los primeros signos clínicos; la mayoría, aunque no todos, recuperan sus funciones normales; aproximadamente el 10-20% puede presentar efectos residuales, como debilidad en una o más extremidades, disminución en la tolerancia al ejercicio, atrofia muscular o alteraciones del comportamiento.

Se han registrado pocos casos clínicos en rumiantes, con frecuencia, se ve un solo animal afectado en un establecimiento. Ocasionalmente, existen algunos animales que se enferman más o menos al mismo tiempo.

Fiebre del Nilo Occidental

La mayoría de las ovejas, alpacas, renos y ciervos de cola blanca han presentado signos neurológicos que se asemejan con el síndrome en los caballos. En muchos casos, estos fueron los primeros signos observados en el animal. Sin embargo, se informó síndrome prodrómico con fiebre, anorexia y depresión en una alpaca; la fiebre desapareció en el momento en que se manifestaron los signos neurológicos; También se vio muerte súbita sin signos clínicos previos, en renos y otro reno tuvo diarrea durante 1 a 2 semanas antes de la aparición de signos neurológicos. Los animales más afectados murieron, pero una alpaca se recuperó luego de presentar temblores leves de la cabeza y ataxia. La muerte generalmente ocurre en 1 a 2 días, especialmente en el reno, pero algunos animales han estado enfermos desde varios días hasta una semana. Las ovejas infectadas experimentalmente no desarrollaron síntomas sistémicos, pero algunas ovejas preñadas abortaron, parieron corderos muertos o corderos que murieron poco después del nacimiento.

Se han informado signos neurológicos, a veces acompañados de otros signos clínicos, en casos inusuales en perros y lobos. En un perro, los primeros síntomas fueron episodios de movimiento giratorio incontrolado, que rápidamente progresaron a temblores generalizados, ataxia y fiebre intermitente. Se registraron otros signos neurológicos en perros tales como disminución de la consciencia, rigidez en el andar, dolor de cuello, paresia, deterioro de la actividad mental, atrofia muscular y ladeo de la cabeza. También se ha observado fiebre, inapetencia, descarga oculonasal, conjuntivitis, salivación excesiva, polidipsia, diarrea, dolor abdominal, miocarditis, disnea y poliartritis. Las infecciones asintomáticas parecen ser comunes y se ha registrado miopatía leve recurrente en perros infectados experimentalmente. Se informó descarga oculonasal, vómitos, anorexia y letargo, que evolucionó a ataxia, en un lobato de 4 meses de edad; este animal murió 24 horas después de la aparición de los signos neurológicos. También se aisló el VNO del cerebro de un gato con signos neurológicos. Los gatos experimentalmente infectados sufrieron un letargo transitorio y fiebre intermitente, pero no se observaron signos neurológicos.

Se han informado signos neurológicos en otras especies de mamíferos. Algunas ardillas infectadas caminaban en círculos, se mordían los pies, padecían letargo o ataxia; otras ardillas han sido encontradas muertas. Una de 10 ardillas zorro (*Sciurus niger*) infectadas experimentalmente, presentó temblores e inclinación de cabeza; las otras nueve ardillas permanecieron asintomáticas. En una foca que murió, se registraron signos neurológicos progresivos, entre ellos, temblores, espasmos involuntarios, rigidez muscular, dificultades en la deglución y debilidad en la aleta posterior. Esta foca también estuvo inapetente y débil, con diarrea y vómitos intermitentes y dificultad al respirar. En otra foca en cautiverio se observaron

temblores y espasmos similares durante cuatro días, pero este animal se recuperó. Se sospecha que el VNO ocasionó depresión, letargo, anorexia parcial y caída del labio en dos rinocerontes indios durante un brote en un zoológico, ambos animales se recuperaron. También se informaron signos neurológicos en un macaco de Berbería en un zoológico.

Se observaron casos de encefalitis letal en ratones, hámsters y monos rhesus infectados experimentalmente; En cambio los cerdos permanecieron asintomáticos.

Reptiles

En cocodrilos, los signos clínicos son anorexia, letargo, debilidad y signos neurológicos como temblores, ausencia de respuesta, reflejos lentos, inclinación de la cabeza, anisocoria y opistótono. Se observó que algunos cocodrilos afectados eran incapaces de sumergirse y quedaban varados en las partes secas de la jaula, arrastraban las patas traseras, o nadaban de costado o en círculos. Los animales en general murieron a las 24-48 horas luego de la aparición de los signos clínicos. Se ha reportado una asociación entre la infección por VNO y las lesiones cutáneas linfocitarias proliferativas en esta especie.

Se informó sobre infecciones letales en culebras infectadas experimentalmente; algunas murieron sin signos clínicos previos. Otras presentaron agresividad inusual e inmovilidad de la región caudal, o debilidad y caquexia, que pueden haber sido causadas por inapetencia.

Transmisibilidad

En algunas especies aviares se produce la transmisión horizontal. Las aves conocidas por eliminar VNO en sus secreciones orales y/o heces son: el ganso doméstico, córvidos, gaviotas pico anillado (*Larus delawarensis*) y algunas aves rapaces. Los pavos y pollos infectados experimentalmente pueden eliminar el virus en las heces durante algunos días; y se reportó un brote en personas que trabajaban en un criadero de pavos infectados. Otras especies aviares también son capaces de eliminar el virus.

Algunas ardillas arborícolas y terrestres también eliminan VNO en sus secreciones orales, orina y/o heces, y pueden presentar transmisión horizontal. Este virus fue hallado en la orina de hámsteres infectados experimentalmente. Los cocodrilos pueden transmitir el virus del Nilo Occidental por contacto, posiblemente a través de la materia fecal. Ocasionalmente, se han encontrado cantidades muy pequeñas de virus en fluidos orales y cloacales de iguanas verdes y en líquidos cloacales de ranas toro americanas, infectadas experimentalmente.

Lesiones post mortem

Aves

Se ha registrado una amplia variedad de lesiones macroscópicas y microscópicas en aves. Algunas aves pueden estar delgadas o emaciadas pero otras se

Fiebre del Nilo Occidental

encuentran en buenas condiciones. Son relativamente frecuentes las hemorragias profusas en el cerebro, esplenomegalia, meningoencefalitis, miocarditis, pancreatitis e inflamación crónica de las glándulas suprarrenales. Con menor frecuencia, pueden presentarse hemorragias en pulmones o intestinos, enteritis linfoplasmocitaria, congestión renal o manchas en el riñón, necrosis hepática o del bazo, necrosis ovárica o evidencia de coagulación intravascular diseminada. Las lesiones macroscópicas son mínimas o ausentes en algunas aves infectadas, incluso en algunas psitácidas. Parece no haber lesiones patognomónicas por VNO, y las lesiones no son uniformes entre especies.

Durante brotes en gansos en el Medio Oriente, algunas aves se deshidrataron y presentaban una pobre condición. Entre las lesiones se observaron hemorragias subcutáneas alrededor de las articulaciones y pulmones, picos pálidos y hemorragias petequiales en la cápsula esplénica. También se observó la vesícula biliar agrandada, atrofia severa de la bursa tímica y cloacal y exceso de fluido cerebroespinal. No se registraron lesiones graves consistentes en cuervos, que se pudieran atribuir a infecciones por VNO.

Mamíferos

Las lesiones macroscópicas no son frecuentes en caballos. Si ocurren, en general, se limitan a pequeñas áreas multifocales de decoloración y hemorragia en la médula espinal, tronco cerebral y mesencéfalo. En los casos agudos, pueden estar congestionadas las meninges y también pueden presentar hemorragias. Son infrecuentes las lesiones tisulares macroscópicas, salvo las del SNC. Las lesiones histopatológicas se caracterizan por poliomeningoencefalitis linfocítica o histiocítica con presencia de manguitos perivasculares de células mononucleares, degeneración neuronal, neuronofagia y gliosis focal. Estas lesiones se manifiestan principalmente en el tallo cerebral inferior y en la médula espinal, y también pueden aparecer en el cerebro medio. Son menos frecuentes en la corteza cerebral y cerebelosa. En algunos caballos se ha observado miocarditis no supurativa leve, hemorragias dispersas en la médula renal y depleción linfocítica en el bazo.

Se registraron pocas o ninguna lesión macroscópica en otros mamíferos como los renos, ardillas, ovejas y alpacas. En una oveja, se encontraron focos hemorrágicos multifocales y de malacia en la médula espinal lumbar. Se encontró un lobo emaciado, con exudado nasal mucoso que presentaba sangre sin coagular en el lumen del intestino delgado y grueso; también tenía lesiones vasculares en los riñones y, en menor medida, en la corteza cerebral. El hígado, que estaba ligeramente agrandado, era amarillo y friable; la lipidosis hepática se atribuyó en parte a la anorexia. En la foca, las lesiones macroscópicas abarcaron una disminución del espesor de la grasa e hiperemia en el tallo

encefálico y los vasos sanguíneos de la médula espinal. En los mamíferos, las lesiones histológicas en el SNC, por lo general, se asemejan a las de los caballos. También se ha observado en algunos perros miocarditis linfocítica y necrotizante, inflamación granulomatosa de los riñones, necrosis tubular renal de las células epiteliales, pancreatitis, sinovitis (poliartritis) y necrosis hepática moderada aguda y difusa. En algunas ardillas se registró miocarditis linfocítica desde leve a moderada, necrosis miocárdica y necrosis hepática focal leve.

Reptiles

Durante un brote en cocodrilos, se encontraron cuerpos grasos de tamaño moderado y aproximadamente 3 a 5 ml de líquido amarillo claro en la cavidad celómica. El hígado presentaba manchas de color rojo y amarillas y estaba ligeramente agrandado con los bordes redondeados. También se observaron manchas de color tostado a rojas en el bazo y el miocardio.

Pruebas de diagnóstico

En caballos, los casos clínicos en general se confirman mediante serología o con la detección de VNO en el cerebro y la médula espinal durante la necropsia. Tanto la serología como las pruebas para detectar el virus son útiles en aves vivas.

El aislamiento de virus del Nilo Occidental es definitivo en todas las especies, pero esta prueba lleva mucho tiempo y requiere un nivel 3 de contención de bioseguridad. En muchos laboratorios no se practica. El VNO con frecuencia se aísla de células hepáticas de mono verde africano (Vero) o de células renales de conejo (RK-13). También se pueden usar líneas celulares y embriones de pollo. La identidad del virus puede ser confirmada por inmunofluorescencia o RT-PCR. Es difícil aislar VNO en caballos vivos, debido a que la viremia es generalmente baja y de corta duración. En la necropsia, a veces puede encontrarse este virus en el cerebro y la médula espinal de caballos con signos neurológicos. El aislamiento del VNO suele ser más fácil en aves, las cuales presentan mayores títulos virales. No obstante, la viremia puede ser baja en algunas especies de aves, aun con presentación clínica. En la necropsia, el VNO se puede aislar frecuentemente a partir del corazón, cerebro y/o hígado aviar y algunas veces de otros tejidos. La viremia no ha sido ampliamente estudiada en los rumiantes, en la mayoría de los casos, el VNO parece ser indetectable o presentarse en niveles bajos.

Se puede utilizar RT-PCR para detectar ARN viral en muestras de cerebro y de médula espinal equinas tomadas durante la necropsia.

Aunque el ARN viral a veces se puede encontrar en la sangre de caballos con infección subclínica, en general desaparece en el momento en que manifiestan los signos neurológicos. En aves, se puede encontrar el ARN del VNO en muestras de cerebro, médula espinal y tejido

Fiebre del Nilo Occidental

parenquimal. En aves vivas, se puede detectar en hisopados cloacales y orales y/o en muestras séricas. El RT-PCR ha sido de gran valor como prueba post mortem en diversos mamíferos, como en perros y en un lobo. Algunas pruebas de RT-PCR no pueden detectar los virus del linaje 2.

Se pueden detectar antígenos vírales con inmunohistoquímica, ELISA de captura de antígenos y ensayos inmunocromatográficos con “tira reactiva”. La inmunohistoquímica se usa como prueba post mortem. Esta puede detectar antígenos del virus del Nilo Occidental en el cerebro y la médula espinal equina, y en el cerebro, corazón, riñón, bazo, hígado, intestino y pulmón aviar. Debido a que el SNC no contiene grandes cantidades de virus, algunos caballos infectados no se detectan mediante esta prueba. La inmunohistoquímica también se ha utilizado para diagnosticar las infecciones por VNO en otras especies como en perros y lobo. ELISA de captura de antígenos puede detectar antígenos en los tejidos de las aves, esta prueba no se usa en caballos porque la viremia es demasiado baja. El ensayo de captura de antígeno con tira reactiva es valioso para las pruebas rápidas de hisopados orales o cloacales, en aves vivas, y de tejido homogeneizado, en aves muertas. ELISA de captura de antígenos y la prueba de captura de antígenos con tira reactiva también se utilizan para la vigilancia de mosquitos.

Las reacciones cruzadas con flavivirus estrechamente relacionados pueden producirse en pruebas de antígeno.

En caballos, los casos clínicos suelen diagnosticarse por serología. La detección de un aumento cuatro veces o superior de anticuerpos específicos del VNO en el suero, de IgM específica en el LCR, o de IgM específica en suero confirmada por IgG específica en la misma muestra o en una posterior confirma el diagnóstico. Si los signos clínicos no han estado presentes lo suficiente, para el desarrollo de IgG, la sola presencia de IgM en suero es indicativa de infección. Las pruebas serológicas en caballos incluyen ELISA de captura de IgM

(MAC-ELISA), ELISA IgG, inhibición de la hemoaglutinación (HI) y neutralización por reducción de placas (PRN). El inmunoensayo recombinante de microesferas fluorescentes también se puede utilizar para valorar los sueros de equinos. Pueden ocurrir reacciones cruzadas con flavivirus estrechamente relacionados en las pruebas ELISA, HI y en algunos otros ensayos. La prueba PRN puede distinguir entre los anticuerpos de esos virus a través del análisis de más de un virus simultáneamente. PRN se utiliza para confirmar pruebas de ELISA positivas o confusas.

Las pruebas de HI y PRN también se utilizan en aves. Algunas ELISAs son especie- específicas, y sólo se pueden utilizar en las especies para las que han sido estandarizadas; además de los caballos, esto incluye algunas especies de aves, pero no todas. Se han

desarrollado pruebas de ELISA con bloqueo de epítomos que no son específicas de determinadas especies. Se han usado pruebas de neutralización del virus para diagnóstico serológico en rumiantes e incluso en camélidos.

Medidas recomendadas ante la sospecha de la fiebre del Nilo Occidental

Notificación a las autoridades

La fiebre del Nilo Occidental debe notificarse a la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE, por sus siglas en francés). Los requisitos de notificación de la enfermedad a las naciones miembro de la OIE y las pautas de importación / exportación pueden encontrarse en el Código Sanitario para los animales terrestres de la OIE [http://www.oie.int/eng/normes/mcode/A_summry.htm]. Los veterinarios que encuentren un caso de la fiebre del Nilo Occidental deben seguir las normas nacionales y/o locales para la notificación y pruebas de diagnóstico correspondientes.

Tratamiento

No existe un tratamiento específico disponible, pero los animales pueden recuperarse por sí solos si se les brinda terapia de sostén, que tiene como objetivo reducir la inflamación del SNC, lo que previene las lesiones auto infligidas y los efectos adversos del reposo, junto con la terapia de sostén nutricional y de fluidos. La terapia es empírica y similar al tratamiento por otras causas de encefalomielitis viral. Los casos leves algunas veces se recuperan sin tratamiento.

Prevención

Están disponibles algunas vacunas comerciales para caballos en EE. UU. y en otros países, y ya tiene licencia, una vacuna para gansos en Israel. Las vacunas se usan algunas veces para propósitos distintos a los indicados en la etiqueta, tales como proteger aves sensibles y otras especies. Por ejemplo, en un intento por minimizar el impacto del virus del Nilo Occidental en cóndores de California en peligro de extinción, se han vacunado cóndores en cautiverio desde el 2003, y se han vacunado pichones silvestres en el nido.

Se deben proteger las especies susceptibles de los mosquitos, tomando todas las precauciones posibles. La encefalitis del NO en ocasiones se presenta en caballos vacunados, por lo que no se deben descuidar las medidas de control del mosquito. Los repelentes tópicos deben ser usados en caballos y otros animales susceptibles durante la temporada de mosquitos. Se deben aprobar los repelentes para cada especie; los productos que son seguros para una especie (incluso en humanos) a veces pueden ser tóxicos para otras. Si se albergan las especies susceptibles en interiores o en establos, jaulas u otras áreas controladas, puede reducir las picaduras de mosquitos. Los ventiladores pueden ser de utilidad, también se pueden usar insecticidas o trampas. Las áreas

aledañas a los establos, prados y pastizales se deben mantener libres de malezas, heces y otros materiales orgánicos que podrían servir de refugio para los mosquitos adultos. El agua estacionada o estancada debe ser eliminada para evitar que se reproduzcan. Se deben limpiar los tanques y baldes con agua, semanalmente y los contenedores (por ejemplo, macetas y neumáticos usados) deben ser eliminados o vaciados. En algunas áreas, se pueden abastecer los estanques con peces mosquito (*Gambusia affinis*), que se alimentan de las larvas. Los inconvenientes de las medidas de control contra mosquitos, como el alojamiento en lugares cerrados, deben ser evaluados según el riesgo de infección, de cada especie en particular. Por ejemplo, existe un riesgo significativo de enfermedad en caballos y algunas especies de aves durante los brotes, pero son raros los casos en perros, gatos y ovejas. En algunas áreas, algunas instituciones llevan a cabo programas de control de mosquitos mediante la aplicación de larvicidas, adulticidas y otras medidas que reducen las poblaciones de los mismos. Pueden ser de utilidad la aplicación de cuarentenas en especies que se conoce o se sospecha que transmiten el virus en forma horizontal. Los carnívoros no deben ser alimentados con carne que podría estar contaminada con VNO. En una ocasión, se registró un brote en cocodrilos alimentados con carne equina infectada con VNO. Evitar que perros y gatos cacen o coman aves y roedores, con el fin de reducir el riesgo de exposición en estas especies.

Morbilidad y mortalidad

El virus del Nilo Occidental es usualmente una enfermedad estacional. La mayoría de los casos en aves ocurren en el verano y fines de otoño y los casos en caballos alcanzan su pico a fines del verano y durante el otoño. Se pueden observar brotes ocasionales en ausencia de mosquitos, en especies que pueden transmitir el virus de forma horizontal. En EE. UU. ocurrió un brote en cuervos durante el invierno. Al igual que el VNO en humanos, se ha registrado una amplia morbilidad y mortalidad en caballos y algunas especies de aves silvestres en América del Norte, pero esto no ha sucedido en América Central y América del Sur.

Aves

En áreas en las que el VNO ha sido endémico durante décadas, la prevalencia de la infección en aves silvestres varía entre un 10% a más de un 50%. Las aves que se encuentran en el Hemisferio Oriental rara vez se ven afectadas por el VNO. En cambio, algunas poblaciones de América del Norte expuestas por primera vez han sufrido una elevada mortalidad. Las especies altamente susceptibles incluyen cuervos americanos (*Corvus brachyrhynchus*), picaza de pico negro (*Pica hudsonia*), gaviotas pico anillado, gorriones mexicanos (*Carpodacus mexicanus*) y el urogallo de las artemisas; todas estas especies tienen índices de mortalidad de hasta el 100%

cuando se las infecta experimentalmente. También se ha reportado una mortalidad del 75% en arrendajos azules (*Cyanocitta cristata*), 53% en cuervos de pico corto (*Corvus ossifragus*) y del 16% en gorriones (*Passer domesticus*). En poblaciones silvestres, se han observado afecciones graves en córvidos, tales como cuervos, arrendajos y urracas. En general, se estima que la cantidad de cuervos en los Estados Unidos se redujo a un 30%, pero en algunas áreas puntuales, se han observado disminuciones mayores. Las poblaciones de arrendajos azules, petirrojos americanos, pájaros azules del este, carboneros cresta negra, herrerillos comunes y curucuchas comunes, también han disminuido ya sea después de las epidemias más intensas o durante períodos más largos. En algunos casos, la cantidad de aves descendió a nivel general; en otros, las reducciones fueron regionales. Algunas especies como los arrendajos azules y curucuchas comunes se han recuperado después de las epidemias; otras poblaciones han permanecido menores a lo normal. Algunas poblaciones locales de urogallos de las artemisas se han visto gravemente afectadas, con la muerte de casi todas las aves reproductoras. En la cuenca del río Powder (PRB) de Montana y Wyoming, el índice de mortalidad mínima por infección con VNO en el urogallo fue del 2 al 13% en el 2003 -2005, y la mortalidad máxima posible fue del 8 al 29%. Un estudio calculó el índice de mortalidad anual de infecciones por VNO en aves rapaces entre 7 y 15%. En algunas especies de aves, es posible que estén emergiendo poblaciones resistentes a VNO. Algunas encuestas sugieren también que el VNO puede haber llegado a su pico de prevalencia en los Estados Unidos y que los efectos sobre las especies de aves, en general, pueden estar disminuyendo. La abundancia de algunas aves, entre ellas la oropéndola de Baltimore (*Icterus galbula*), gorrión ceja blanca (*Spizella passerina*), toquí oriental (*Pipilo erythrophthalmus*), cardenal rojo (*Cardinalis cardinalis*) y la cita pecho blanco (*Sitta carolinensis*) no parecen verse afectadas por el VNO.

Entre las aves de corral, los gansos jóvenes parecen ser particularmente susceptibles al virus del Nilo Occidental. En Israel, se registró la enfermedad en gansos de 3-8 semanas de edad, con índices de morbilidad y mortalidad de un 40%. Durante un brote en Canadá, el índice de mortalidad fue del 25% en gansos de 6 semanas de edad, pero los gansos de 15 meses y los de 5 años se seroconvirtieron sin signos clínicos. En infecciones experimentales, murieron 50-70% de los gansos. Durante los brotes, el índice de morbilidad y mortalidad fue de un 100% en faisanes imperiales y el índice de mortalidad fue de un 25% en perdices chukar. Al igual que los gansos, las perdices y faisanes jóvenes parecen ser más susceptibles a la enfermedad. Por el contrario, tanto los pollos jóvenes como los adultos y los pavos infectados son asintomáticos.

Fiebre del Nilo Occidental

En zoológicos y reservas ecológicas, el VNO ha afectado a una gran variedad de especies aviarias. Durante un brote en el zoológico de Nueva York, el índice de morbilidad general en las aves infectadas se estimó en un 14%; siendo mayor en las especies aviarias del Nuevo Mundo (20%) que en las del Viejo Mundo (5%). En ese brote, el índice de morbilidad fue superior en córvidos, lechuzas y pingüinos, pero sólo el 9% de las aves gallináceas infectadas se enfermaron. La mayoría de los casos clínicos fueron letales; el índice de letalidad general fue de 69% y en la mayoría de los órdenes, alcanzó el 100%. Un índice de letalidad alto se informó durante un brote en los zoológicos de Kansas: solo 1 de las 11 aves afectadas, una grulla gris, sobrevivió. Se ha registrado una amplia variedad de índices de mortalidad en las lechuzas de reservas ecológicas, con algunas especies que experimentan índices superiores al 90%, mientras que otras no mueren.

Mamíferos

En los mamíferos, los brotes del Nilo Occidental se producen principalmente en los équidos. Muchas infecciones son asintomáticas, y en algunas zonas endémicas, se pueden observar altos índices de seroprevalencia. En 1959, el 54% de los caballos, asnos y mulas en Egipto fueron seropositivos.

Durante los brotes, el 10 al 43% de los caballos infectados pueden desarrollar signos neurológicos. En caballos infectados experimentalmente, el índice de morbilidad ha variado según la metodología. En un estudio, sólo 1 de 12 caballos infectados experimentalmente por mosquitos vectores desarrolló encefalitis, los otros 11 caballos se seroconvirtieron, pero permanecieron asintomáticos. Se observaron índices más altos de encefalitis y fiebre cuando se infectaron los potros y caballos por vía subcutánea o intravenosa: 4 de 9 animales, en dos estudios, se enfermaron. El índice de letalidad informada en caballos varía del 23% al 57%, dependiendo del brote; en los EE. UU. es de aproximadamente el 30-40%. Aproximadamente el 80-90% de los caballos que se recuperan recobran su funcionalidad completamente; y el resto presentan algunos efectos neurológicos residuales.

Los casos clínicos parecen ser infrecuentes en las otras especies de mamíferos, pero pueden ser frecuentes las infecciones asintomáticas. Aunque se han reportado casos clínicos raros en perros y gatos, se han encontrado anticuerpos de VNO en 8-37% de los perros en Sudáfrica, y 2-26% de los perros en zonas puntuales de EE. UU., en un estudio realizado el índice de seroprevalencia fue del 9% en gatos. No se han observado signos clínicos en perros infectados experimentalmente, y se han registrado sólo signos leves, no neurológicos, en gatos infectados experimentalmente. Aproximadamente el 26% de los camellos, el 20% de las ovejas y el 18% de las cabras de Nigeria presentaron anticuerpos de VNO, pero no se han

informado brotes en estos animales. En Estados Unidos se observaron casos clínicos en algunas ovejas, alpacas y renos; en general, se registró la enfermedad en uno o en muy pocos animales del rebaño. No se han registrado infecciones sintomáticas en cerdos; sin embargo, entre un 3% y 10% de los cerdos domésticos de la India y 22% de los jabalíes en Florida, Georgia y Texas fue seropositivo. También se ha informado la existencia de anticuerpos en muchas especies de mamíferos silvestres; algunas especies pueden infectarse con frecuencia. En EE. UU. el 63% de las mofetas rayadas, 46% de los mapaches y el 49% de las ardillas de algunas áreas tienen anticuerpos a VNO. Se han registrado altos índices de seroprevalencia en los lémures salvajes de Madagascar. Se desconocen los índices de morbilidad en la mayoría de los mamíferos silvestres, sin embargo, en ardillas y zorros infectados experimentalmente este índice fue del 10%. El índice de letalidad parece ser alto en mamíferos que desarrollan enfermedades neurológicas. La mayoría de las ovejas, alpacas, renos, perros, gatos, lobos y ciervos infectados clínicamente han muerto, aunque una alpaca con signos neurológicos relativamente leves se recuperó. Dos rinocerontes afectados en un zoológico y una foca también se recuperaron.

Reptiles

En los reptiles se ha informado la enfermedad solo en cocodrilos y culebras infectados experimentalmente. En un criadero de cocodrilos de EE. UU. con más de 10.000 animales, 250 cocodrilos murieron en un brote y más de 1.000 murieron al año siguiente. Los cocodrilos jóvenes fueron más afectados que los adultos.

Recursos de internet

Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

<http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/index.htm>

CDC. West Nile Avian Mortality Database

<http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/birdspecies.htm>

Public Health Agency of Canada. Material Safety Data

Sheets <http://www.phac-aspc.gc.ca/msds-ftss/index.html>

The Merck Manual

<http://www.merck.com/pubs/mmanual/>

The Merck Veterinary Manual

<http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp>

United States Animal Health Association. Foreign Animal Diseases.

http://www.vet.uga.edu/vpp/gray_book02/fad/index.php

United States Department of Agriculture (USDA) Animal and Plant Health Inspection Service (APHIS). West Nile Virus.

<http://www.aphis.usda.gov/vs/nahss/equine/wnv/>

Fiebre del Nilo Occidental

World Organization for Animal Health (OIE)
<http://www.oie.int>
OIE Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for
Terrestrial Animals
http://www.oie.int/eng/normes/mmanual/a_summry.htm
OIE Terrestrial Animal Health Code
http://www.oie.int/eng/normes/mcode/A_summry.htm

Referencias

- Anderson K. (Nebraska Cooperative Extension). West Nile virus guidelines for horse owners. Nebraska Cooperative Extension; 2002 Aug. Available at: <http://www.ianr.unl.edu/pubs/animaldisease/nf542.htm>. * Accessed 5 Dec 2002.
- Austgen LE, Bowen RA, Bunning ML, Davis BS, Mitchell CJ, Chang GJ. Experimental infection of cats and dogs with West Nile virus. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:82-6.
- Beasley DW. Recent advances in the molecular biology of west nile virus. *Curr Mol Med*. 2005;5:835-50.
- Bentler KT, Hall JS, Root JJ, Klenk K, Schmit B, Blackwell BF, Ramey PC, Clark L. Serologic evidence of West Nile virus exposure in North American mesopredators. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;76:173-9.
- Blackburn NK, Reyers F, Berry WL, Shepherd AJ. Susceptibility of dogs to West Nile virus: a survey and pathogenicity trial. *J Comp Pathol*. 1989;100:59-66.
- Blitvich BJ. Transmission dynamics and changing epidemiology of West Nile virus. *Anim Health Res Rev*. 2008;9:71-86.
- Bunning ML, Bowen RA, Cropp CB, Sullivan KG, Davis BS, Komar N, Godsey MS, Baker D, Hettler DL, Holmes DA, Biggerstaff BJ, Mitchell CJ. Experimental infection of horses with West Nile virus. *Emerg Infect Dis*. 2002;8:380-6.
- Callan RJ, Van Metre DC. Viral diseases of the ruminant nervous system. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*. 2004;20:327-62, vii.
- Cannon AB, Luff JA, Brault AC, MacLachlan NJ, Case JB, Green EN, Sykes JE. Acute encephalitis, polyarthritis, and myocarditis associated with West Nile virus infection in a dog. *J Vet Intern Med*. 2006;20:1219-23.
- Carboni DA, Nevarez JG, Tully TN Jr, Evans DE. West Nile virus infection in a sun conure (*Aratinga solstitialis*). *J Avian Med Surg*. 2008;22:240-5.
- Castillo-Olivares J, Wood J. West Nile virus infection of horses. *Vet Res*. 2004;35:467-83.
- Chin J, editor. Control of communicable diseases manual. 17th ed. Washington, DC: American Public Health Association; 2000. Arthropod-borne viral fevers; p. 48-50.
- Clark L, Hall J, McLean R, Dunbar M, Klenk K, Bowen R, Smeraski CA. Susceptibility of greater sage-grouse to experimental infection with West Nile virus. *J Wildl Dis*. 2006;42:14-22.
- D'Agostino JJ, Isaza R. Clinical signs and results of specific diagnostic testing among captive birds housed at zoological institutions and infected with West Nile virus. *J Am Vet Med Assoc*. 2004;224:1640-3, 1606.
- Dauphin G, Zientara S. West Nile virus: recent trends in diagnosis and vaccine development. *Vaccine*. 2007;25:5563-76.
- Davis LE, DeBiasi R, Goade DE, Haaland KY, Harrington JA, Harnar JB, Pergam SA, King MK, DeMasters BK, Tyler KL. West Nile virus neuroinvasive disease. *Ann Neurol*. 2006;60:286-300.
- Dawson JR, Stone WB, Ebel GD, Young DS, Galinski DS, Pensabene JP, Franke MA, Eidson M, Kramer LD. Crow deaths caused by West Nile virus during winter. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:1912-4.
- Del Piero F, Stremme DW, Habecker PL, Cantile C. West Nile flavivirus polyoencephalomyelitis in a harbor seal (*Phoca vitulina*). *Vet Pathol*. 2006;43:58-61.
- Ellis AE, Mead DG, Allison AB, Stallknecht DE, Howerth EW. Pathology and epidemiology of natural West Nile viral infection of raptors in Georgia. *J Wildl Dis*. 2007;43:214-23.
- Erdélyi K, Ursu K, Ferenczi E, Szeredi L, Rátz F, Skáre J, Bakonyi T. Clinical and pathologic features of lineage 2 West Nile virus infections in birds of prey in Hungary. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2007;7:181-8.
- Gancz AY, Barker IK, Lindsay R, Dibernardo A, McKeever K, Hunter B. West Nile virus outbreak in North American owls, Ontario, 2002. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:2135-42.
- Gibbs SE, Ellis AE, Mead DG, Allison AB, Moulton JK, Howerth EW, Stallknecht DE. West Nile virus detection in the organs of naturally infected blue jays (*Cyanocitta cristata*). *J Wildl Dis*. 2005;41:354-62.
- Gibbs SE, Marlenee NL, Romines J, Kavanaugh D, Corn JL, Stallknecht DE. Antibodies to West Nile virus in feral swine from Florida, Georgia, and Texas, USA. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2006;6:261-5.
- Gubler DJ. The continuing spread of West Nile virus in the western hemisphere. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1039-46.
- Heinz-Taheny KM, Andrews JJ, Kinsel MJ, Pessier AP, Pinkerton ME, Lemberger KY, Novak RJ, Dizikes GJ, Edwards E, Komar N. West Nile virus infection in free-ranging squirrels in Illinois. *J Vet Diagn Invest*. 2004;16:186-90.

Fiebre del Nilo Occidental

- Hinckley AF, O'Leary DR, Hayes EB. Transmission of West Nile virus through human breast milk seems to be rare. *Pediatrics*. 2007;119(3):e666-71.
- Jacobson ER, Ginn PE, Troutman JM, Farina L, Stark L, Klenk K, Burkhalter KL, Komar N. West Nile virus infection in farmed American alligators (*Alligator mississippiensis*) in Florida. *J Wildl Dis*. 2005;41:96-106.
- Kahn CM, Line S, editors. The Merck veterinary manual [online]. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co; 2006. West Nile encephalomyelitis. Available at: <http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp?cf=ile=htm/bc/102700.htm>. Accessed 21 Jan 2009.
- Kecskeméti S, Bajmócy E, Bacsadi A, Kiss I, Bakonyi T. Encephalitis due to West Nile virus in a sheep. *Vet Rec*. 2007;161:568-9.
- Kile JC, Panella NA, Komar N, Chow CC, MacNeil A, Robbins B, Bunning ML. Serologic survey of cats and dogs during an epidemic of West Nile virus infection in humans. *J Am Vet Med Assoc*. 2005;226:1349-53.
- Klenk K, Komar N. Poor replication of West Nile virus (New York 1999 strain) in three reptilian and one amphibian species. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;69:260-2.
- Komar N, Panella NA, Boyce E. Exposure of domestic mammals to West Nile virus during an outbreak of human encephalitis, New York City, 1999. *Emerg Infect Dis*. 2001;7:736-8.
- Kramer LD, Li J, Shi PY. West Nile virus. *Lancet Neurol*. 2007;6:171-81.
- Kramer LD, Styer LM, Ebel GD. A global perspective on the epidemiology of West Nile virus. *Annu Rev Entomol*. 2008;53:61-81.
- Kutzler MA, Bildfell RJ, Gardner-Graff KK, Baker RJ, Delay JP, Mattson DE. West Nile virus infection in two alpacas. *J Am Vet Med Assoc*. 2004;225:921-4, 880.
- LaDeau SL, Kilpatrick AM, Marra PP. West Nile virus emergence and large-scale declines of North American bird populations. *Nature*. 2007;447:710-3.
- Langevin SA, Bunning M, Davis B, Komar N. Experimental infection of chickens as candidate sentinels for West Nile virus. *Emerg Infect Dis*. 2001;7:726-9.
- Lanthier I, Hébert M, Tremblay D, Harel J, Dallaire AD, Girard C. Natural West Nile virus infection in a captive juvenile Arctic wolf (*Canis lupus*). *J Vet Diagn Invest*. 2004;16:326-9.
- Leake CJ. Mosquito-borne arboviruses. In: Palmer SR, Soulsby EJJ, Simpson DIH, editors. *Zoonoses*. New York: Oxford University Press; 1998. p. 401-413.
- Lopes H, Redig P, Glaser A, Armien A, Wünschmann A. Clinical findings, lesions, and viral antigen distribution in great gray owls (*Strix nebulosa*) and barred owls (*Strix varia*) with spontaneous West Nile virus infection. *Avian Dis*. 2007 Mar;51:140-5.
- Ludwig GV, Calle PP, Mangiafico JA, Raphael BL, Danner DK, Hile JA, Clippinger TL, Smith JF, Cook RA, McNamara T. An outbreak of West Nile virus in a New York City captive wildlife population. *Am J Trop Med Hyg*. 2002;67:67-75.
- Malik-Peirís JS, Amerasinghe FP. West Nile fever. In: Beran GW, editor. *Handbook of Zoonoses*. 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 1994. p. 139-148.
- Miller DL, Radi ZA, Baldwin C, Ingram D. Fatal West Nile virus infection in a white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*). *J Wildl Dis*. 2005;41:246-9.
- Murgue B, Murri S, Zientara S, Durand B, Durand J-P, Zeller H. West Nile outbreak in horses in southern France, 2000: The return after 35 years. *Emerg Infect Dis*. 2001;7:692-6.
- Nemeth N, Gould D, Bowen R, Komar N. Natural and experimental West Nile virus infection in five raptor species. *J Wildl Dis*. 2006;42:1-13.
- Nemeth NM, Hahn DC, Gould DH, Bowen RA. Experimental West Nile virus infection in Eastern Screech Owls (*Megascops asio*). *Avian Dis*. 2006;50:252-8.
- Nevarez JG, Mitchell MA, Morgan T, Roy A, Johnson A. Association of West Nile virus with lymphohistiocytic proliferative cutaneous lesions in American alligators (*Alligator mississippiensis*) detected by RT-PCR. *J Zoo Wildl Med*. 2008;39:562-6.
- Ølberg RA, Barker IK, Crawshaw GJ, Bertelsen MF, Drebot MA, Andonova M. West Nile virus encephalitis in a Barbary macaque (*Macaca sylvanus*). *Emerg Infect Dis*. 2004;10:712-4.
- Ostlund EN, Crom RL, Pedersen DD, Johnson DJ, Williams WO, Schmit BJ. Equine West Nile encephalitis, United States. *Emerg Infect Dis*. 2001;7:665-9.
- Paddock CD, Nicholson WL, Bhatnagar J, Goldsmith CS, Greer PW, Hayes EB, Risko JA, Henderson C, Blackmore CG, Lanciotti RS, Campbell GL, Zaki SR. Fatal hemorrhagic fever caused by West Nile virus in the United States. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1527-35.
- Palmer MV, Stoffregen WC, Rogers DG, Hamir AN, Richt JA, Pedersen DD, Waters WR. West Nile virus infection in reindeer (*Rangifer tarandus*). *J Vet Diagn Invest*. 2004;16:219-22.
- Pellegrini-Masini A, Livesey LC. Meningitis and encephalomyelitis in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract*. 2006;22:553-89, x.
- Perl S, Fiette L, Lahav D, Sheichat N, Banet C, Orgad U, Stram Y, Malkinson M. West Nile encephalitis in horses in Israel. *Isr J Vet Med*. 2002;57: 65-69.

Fiebre del Nilo Occidental

- Petersen LR, Marfin AA. West Nile virus: a primer for the clinician. *Ann Intern Med.* 2002;137:173-9.
- Platt KB, Tucker BJ, Halbur PG, Blitvich BJ, Fabiosa FG, Mullin K, Parikh GR, Kitikoon P, Bartholomay LC, Rowley WA. Fox squirrels (*Sciurus niger*) develop West Nile virus viremias sufficient for infecting select mosquito species. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2008;8:225-33.
- Pollock CG. West Nile virus in the Americas. *J Avian Med Surg.* 2008;22:151-7.
- Phipps LP, Duff JP, Holmes JP, Gough RE, McCracken F, McElhinney LM, Johnson N, Hughes L, Chantrey J, Pennycott T, Murray KO, Brown IH, Fooks AR. Surveillance for West Nile virus in British birds (2001 to 2006). *Vet Rec.* 2008;162:413-5.
- Public Health Agency of Canada. Material Safety Data Sheet – West Nile virus. Office of Laboratory Security; 2003 Jul. Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/msds-ftss/msds175e-eng.php>. Accessed 5 Feb 2009.
- Read RW, Rodriguez DB, Summers BA. West Nile virus encephalitis in a dog. *Vet Pathol.* 2005;42:219-22.
- Root JJ, Oesterle PT, Nemeth NM, Klenk K, Gould DH, McLean RG, Clark L, Hall JS. Experimental infection of fox squirrels (*Sciurus niger*) with West Nile virus. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;75:697-701.
- Savini G, Monaco F, Calistri P, Lelli R. Phylogenetic analysis of West Nile virus isolated in Italy in 2008. *Euro Surveill.* 2008;13(48). pii: 19048.
- Steinman A, Banet-Noach C, Simanov L, Grinfeld N, Aizenberg Z, Levi O, Lahav D, Malkinson M, Perk S, Shpigel NY. Experimental infection of common garter snakes (*Thamnophis sirtalis*) with West Nile virus. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2006;6:361-8.
- Swayne DE, Beck JR, Smith CS, Shieh W-J, Zaki SR. Fatal encephalitis and myocarditis in young domestic geese (*Anser anser domesticus*) caused by West Nile virus. *Emerg Infect Dis.* 2001;7:751-3.
- Teehee ML, Bunning ML, Stevens S, Bowen RA. Experimental infection of pigs with West Nile virus. *Arch Virol.* 2005;150:1249-56.
- Tiawsirisup S, Platt KB, Tucker BJ, Rowley WA. Eastern cottontail rabbits (*Sylvilagus floridanus*) develop West Nile virus viremias sufficient for infecting select mosquito species. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2005;5:342-50.
- Tyler JW, Turnquist SE, David AT, Kleiboeker SB, Middleton JR. West Nile virus encephalomyelitis in a sheep. *J Vet Intern Med.* 2003;17:242-4.
- Trejejo RT, Eidson M. Zoonosis update: West Nile virus. *J Am Vet Med Assoc.* 2008;232:1302-9.
- Trock SC, Meade BJ, Glaser AL, Ostlund EN, Lanciotti RS, Cropp BC, Kulasekera V, Kramer LD, Komar N. West Nile virus outbreak among horses in New York State, 1999 and 2000. *Emerg Infect Dis.* 2001;7:745-7.
- United States Department of Agriculture. Animal and Plant Health Inspection Service, Veterinary Services [USDA APHIS, VS]. West Nile virus [online]. USDA APHIS; 2002 Dec. Available at: http://www.aphis.usda.gov/lpa/pubs/fsheet_faq_notice/fs_ahwnv.html. Accessed 5 Dec 2002.
- Van der Meulen KM, Pensaert MB, Nauwynck HJ. West Nile virus in the vertebrate world. *Arch Virol.* 2005;150:637-57.
- Walker BL, Naugle DE, Doherty KE, Cornish TE. West Nile virus and greater sage-grouse: estimating infection rate in a wild bird population. *Avian Dis.* 2007;51:691-6.
- World Organization for Animal Health [OIE]. Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals [online]. Paris; OIE; 2008. West Nile fever. Available at: http://www.oie.int/eng/normes/mmanual/2008/pdf/2.01.20_WEST_NILE.pdf. Accessed 21 Jan 2009.
- Wünschmann A, Shivers J, Carroll L, Bender J. Pathological and immunohistochemical findings in American crows (*Corvus brachyrhynchos*) naturally infected with West Nile virus. *J Vet Diagn Invest.* 2004;16:329-33.
- Wünschmann A, Ziegler A. West Nile virus-associated mortality events in domestic Chukar partridges (*Alectoris chukar*) and domestic Impeyan pheasants (*Lophophorus impeyanus*). *Avian Dis.* 2006;50:456-9.
- Yaeger M, Yoon KJ, Schwartz K, Berkland L. West Nile virus meningoencephalitis in a Suri alpaca and Suffolk ewe. *J Vet Diagn Invest.* 2004;16:64-6.
- Zhang Z, Wilson F, Read R, Pace L, Zhang S. Detection and characterization of naturally acquired West Nile virus infection in a female wild turkey. *J Vet Diagn Invest.* 2006;18:204-8.

*Link disfuncional desde 2009