

Virus del Nilo

Occidental

Jornadas de la AAHI

“Dilemas en el tamizaje serológico: de la teoría a la práctica”

5 de junio de 2008

Lic. Cintia Fabbri

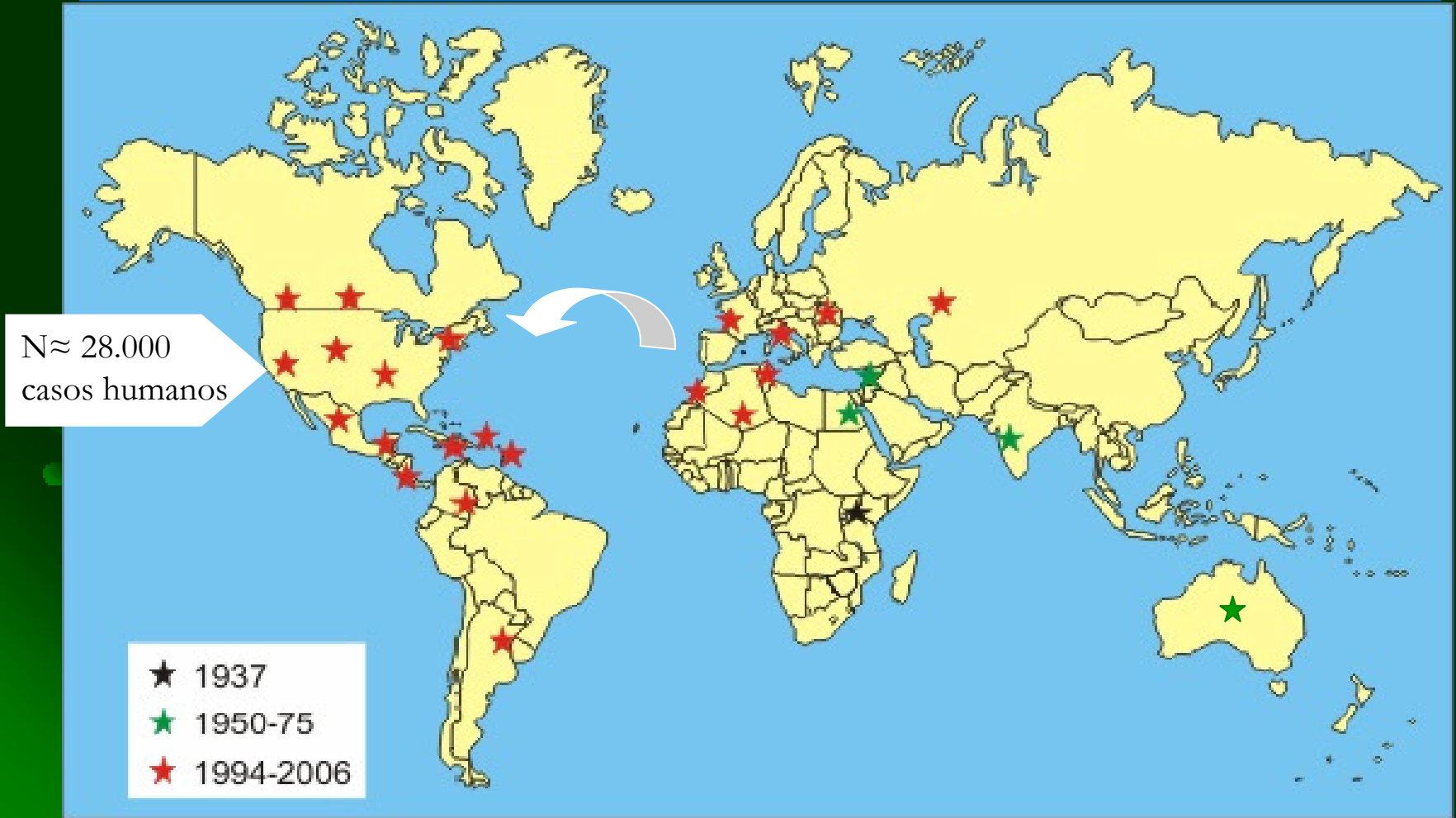
Instituto Nacional del Enfermedades Virales Humanas

“Dr. Julio I. Maiztegui”- ANLIS

Pergamino - Argentina

Centro de Referencia Nacional para el diagnóstico de Dengue y otros Arbovirus
Centro Colaborador OPS/OMS para Arbovirus y Fiebres Hemorrágicas Virales

Distribución del virus WN en el mundo



Ciclo de transmisión del virus WN

Vector
enzoótico



Virus
WN

Virus
WN



Huésped
terminal

Ciclo
primario

Virus
WN



Vector
puente



Huésped
terminal



- ✓ Sin morbilidad
- ✓ Sin mortalidad

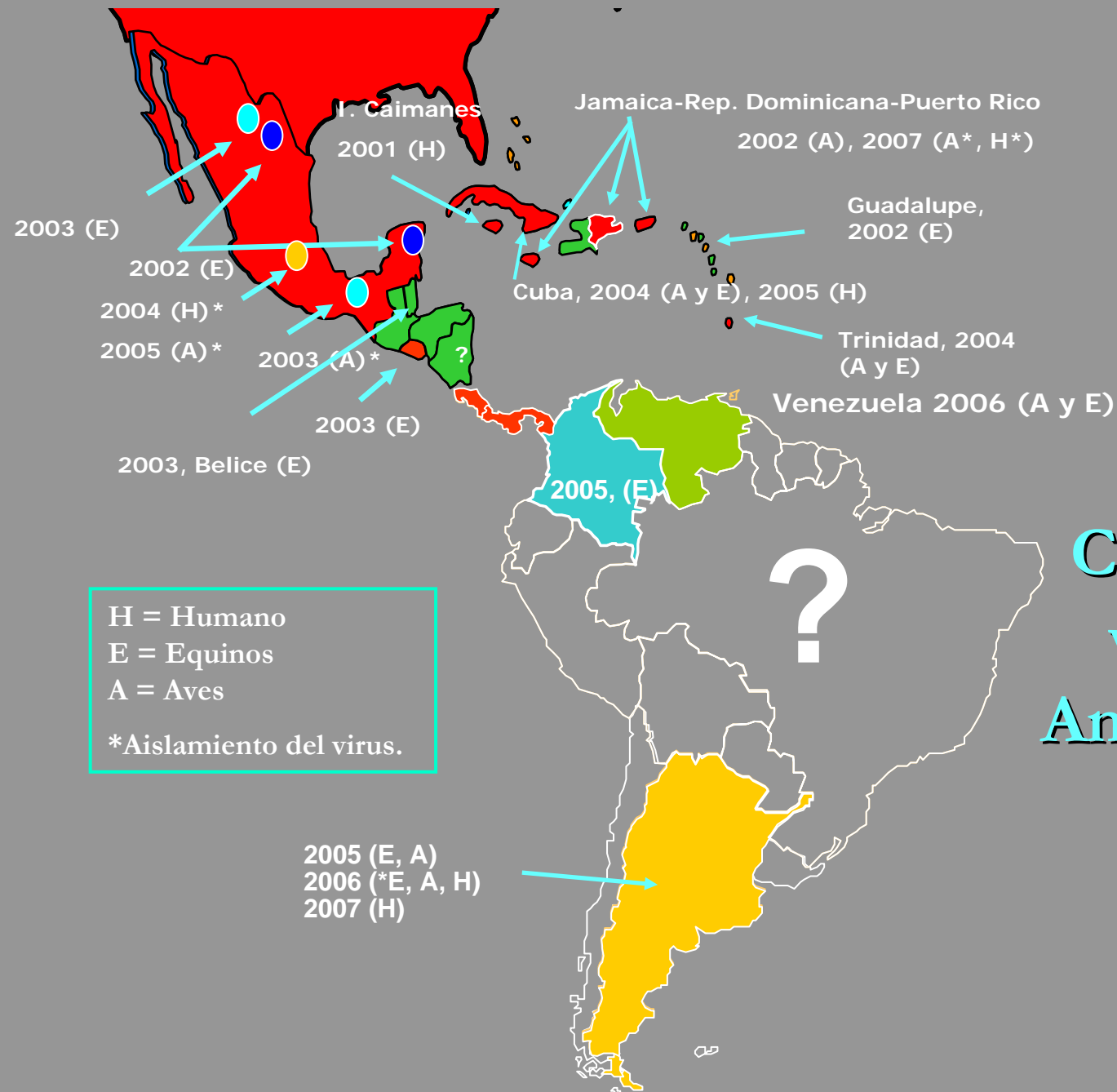
Huésped
reservorio



- ✓ Alta tasa de mortalidad
- ✓ Alta viremia antes de morir
- ✓ Alto título viral en tejidos

Formas de transmisión a nuevas regiones

- Aves migratorias-mosquitos *Culex*
- La importación de aves exóticas
- Los mosquitos infectados pueden ser accidentalmente transportados por aviones



Circulación del virus WN en América Latina y el Caribe

Aislamiento del Virus WN en equinos de Argentina, 2006

West Nile Virus Isolation from Equines in Argentina, 2006

María Alejandra Morales,* María Barrandeguy,†
Cintia Fabbri,* Jorge B. Garcia,*
Aldana Vissani,† Karina Trono,†
Gerónimo Gutierrez,† Santiago Pigretti,‡
Hernán Menchaca,‡ Nelson Garrido,‡
Nora Taylor,§ Fernando Fernandez,†
Silvana Levis,* and Delia Enria*

West Nile virus (WNV) was isolated from the brains of 3 horses that died from encephalitis in February 2006. The horses were from different farms in central Argentina and had not traveled outside the country. This is the first isolation of WNV in South America.

* INEVH “Dr. Julio I. Maiztegui” (ANLIS), Pergamino, Buenos Aires, Argentina.

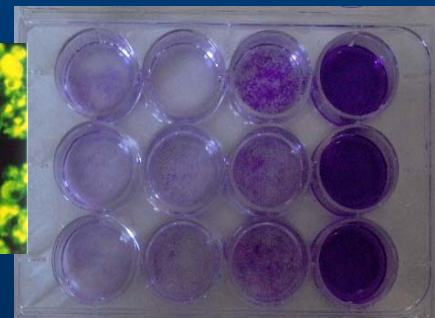
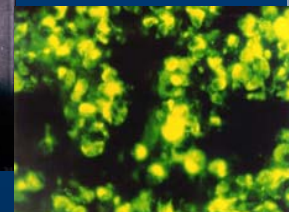
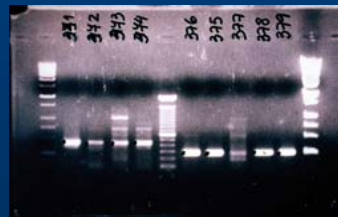
† Instituto de Virología, CICVyA INTA, Castelar, Buenos Aires, Argentina.

‡ San Antonio de Areco, §San Isidro.

Emerging Infectious Diseases; Volume 12, Number 10–October 2006

A partir de cerebro:

- ✓ dos yeguas de San Antonio de Areco (Buenos Aires)-febrero
- ✓ una yegua polera de San Isidro-Victoria (Entre Ríos)-marzo



Datos epidemiológicos de los animales estudiados

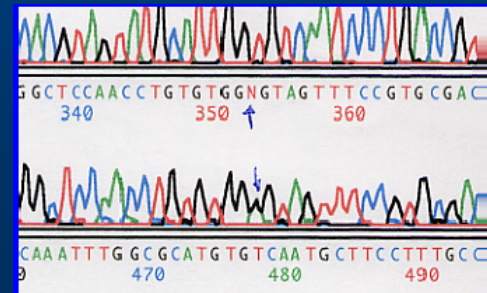
- Los animales no salieron del país en los meses previos
- En la zona de San Antonio de Areco existe una población aproximada de 9000 equinos
- No existe vinculación epidemiológica entre los animales de San Antonio de Areco y el de Victoria, Entre Ríos.
- No habían recibido vacunación para virus WN
- No se detectaron otros animales con sintomatología compatible en los predios donde se registraron las muertes



Caracterización genómica de las cepas de virus WN aisladas en Argentina

✓ Se realizó la secuenciación nucleotídica completa del genoma de 2 cepas de virus WN:

- Cepa aislada del caballo proveniente de San Antonio de Areco (Eq2)
- Cepa aislada del caballo proveniente de Victoria (Eq8)



Análisis filogenético del virus WN aislado en Argentina

- 2002-2005 establecimiento de un genotipo dominante en América del Norte con mutaciones que afectan principalmente la proteína de la envoltura (E)
- Circulación del genotipo dominante en América Central y el Caribe
- Ninguna de las dos cepas Argentinas analizadas tiene estas mutaciones presentes en el genotipo dominante que está circulando en América

Análisis filogenético del virus WN aislado en Argentina

Hipótesis propuestas sobre la introducción del virus al país:

- ✓ Previo al establecimiento del genotipo dominante, proveniente desde EE.UU..
- ✓ En forma simultánea con EE.UU., proveniente desde el viejo mundo

Presencia del virus WN en el país previa a su detección por aislamiento viral

2005

Encuesta serológica en equinos

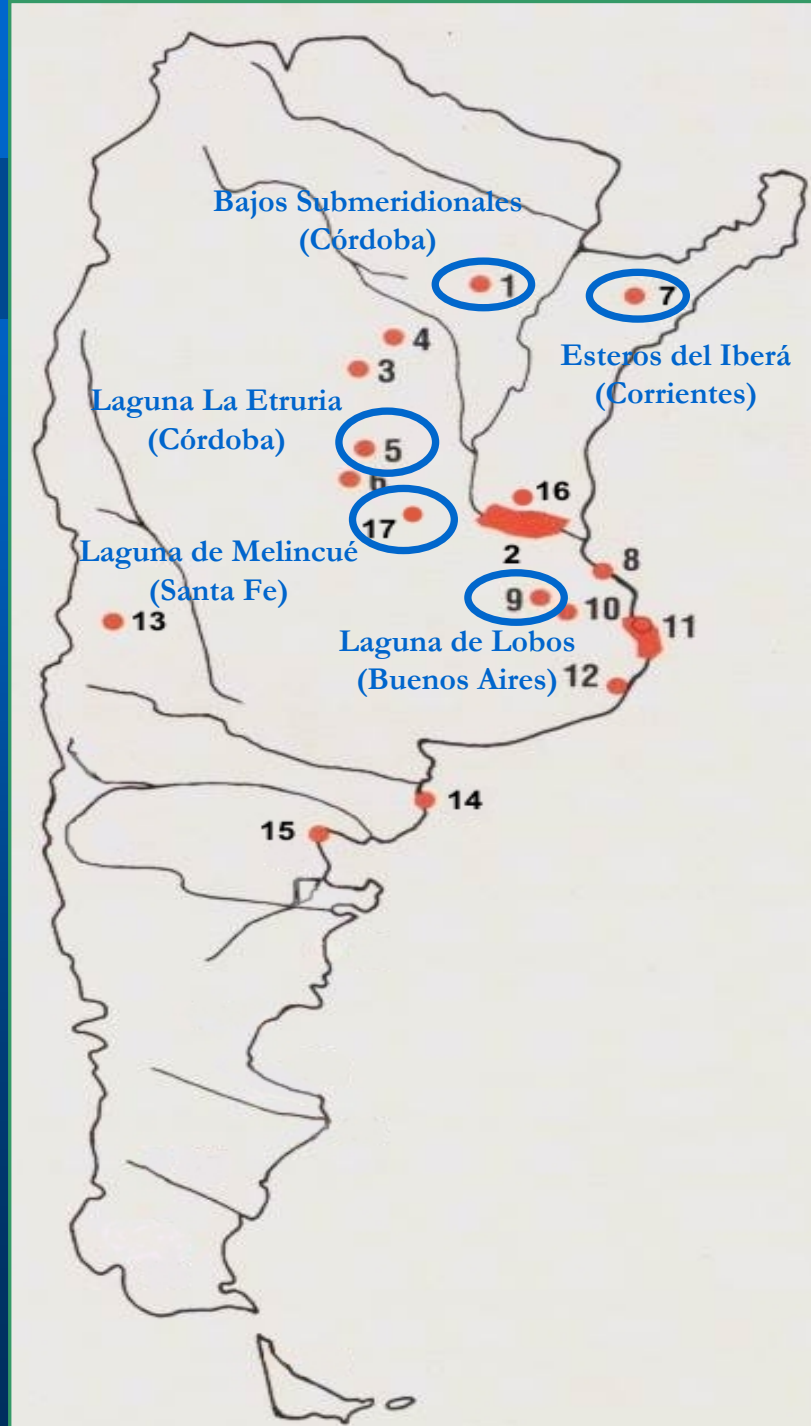
*Trabajo colaborativo SENASA- INEVH
(OPS- CDC)*

Criterio de selección de las áreas:

- riesgo para la introducción del virus WN
- historia de actividad de arbovirus en la Argentina

Total de Positivos WN (NT) = 16/1269

(Santa Fe 27%; Buenos Aires 7%;
Corrientes 13%; Córdoba 53%)



Detección serológica de virus WN en aves (2005-2006)

West Nile Virus in Birds, Argentina

Diaz et al., Emerging Infectious Diseases, Vol. 14, No. 4, April 2008

Table. Prevalence of West Nile virus-neutralizing antibodies among birds grouped by taxonomic family, sampled in Chaco, Córdoba, and Tucumán Provinces, Argentina, 2004–2006*

Bird family	No. positive	No. tested	% Positive (95% CI)	Range of PRNT ₅₀ titer†
<i>Cardinalidae</i>	2	54	3.7 (1.0–12.5)	80–160
<i>Columbidae</i>	4	270	1.5 (0.6–3.8)	80–1,280
<i>Dendrocolaptidae</i>	4	17	23.5 (9.6–47.3)	320–2,560
<i>Falconidae</i>	3	5	60.0 (23.1–88.2)	320–2,560
<i>Furnariidae</i>	12	201	6.0 (3.4–10.1)	80–1,280
<i>Icteridae</i>	3	137	2.2 (0.7–6.2)	40–320
<i>Passeridae</i>	1	87	1.1 (0.2–6.2)	40
<i>Phasianidae</i>	2	8	25.0 (7.1–59.1)	320
<i>Poliptilidae</i>	2	7	28.6 (8.2–64.1)	80–640
<i>Troglodytidae</i>	1	17	5.9 (1.0–27.0)	80
<i>Turdidae</i>	8	132	6.1 (3.1–11.5)	40–1,280
<i>Tyrannidae</i>	1	370	0.3 (0.05–1.5)	160

*Most of these families are of the order Passeriformes except for *Falconidae* (Falconiformes), *Phasianidae* (Galliformes), and *Columbidae* (Columbiformes). CI, confidence interval, determined by the Wilson score method for binomial proportions, without continuity correction.

†PRNT, plaque-reduction neutralization test. Titers are expressed as inverse of dilution.

- 43 (+) para WN por la técnica de NT en aves libres de las provincias de Córdoba (Ciudad de Córdoba, Mar Chiquita), Chaco y Tucumán (2005-2006)
- Seroconversión por NT en horneros de la ciudad de Córdoba (2005)
- 2/262 (+) para WN por la técnica de NT en aves residentes en Humedales de Entre Ríos (Victoria y Gualeguay) (2006)

2006

Detección de Serológica de Casos humanos de Encefalitis por WN

N° INEVH	Edad (años)	Sexo	Procedencia	Fecha inicio	Síntomas
67514	63	M	Entre Ríos (Paraná)	13/02/06	Sin datos
67531	58	M	Córdoba (Leones)	13/02/06	Fiebre, cefaleas, vómitos, depresión del sensorio
67782	11	F	Chaco (Barranquera)	11/04/06	Fiebre, cefalea frontal, vómitos, lúcida, resistencia a la flexión de tronco y cuello
67858	6	F	Chaco (Barranquera)	10/04/06	Cefaleas, vómitos, cambios de comportamiento, alucinaciones y sensorio alternante
68043	5	M	Chaco	05/06	Fiebre, cambios de conducta, convulsiones tónico-clónicas generalizadas

Total= 5 casos de Encefalitis por WN

2007

Detección Serológica de Casos humanos de Encefalitis por WN

N° INEVH	Edad (años)	Sexo	Procedencia	Fecha inicio	Síntomas
68186	66	M	Córdoba (capital)	20/02/07	Fiebre, vómitos
68758	62	M	Santa Fe (Colonia Belgrano)	01/07	Cefalea, rigidez de nuca, convulsiones, una noche con respirador
69052	43	M	Formosa	02/07	Sin datos
69561	Sin datos	M	Santa Fe	03/07	Fiebre, cefalea, nauseas, vómitos
70107	5	M	Chaco (Gral. San Martín)	05/04/07	Fiebre

Total= 5 casos de Encefalitis por WN

“Iceberg” de la infección en humanos

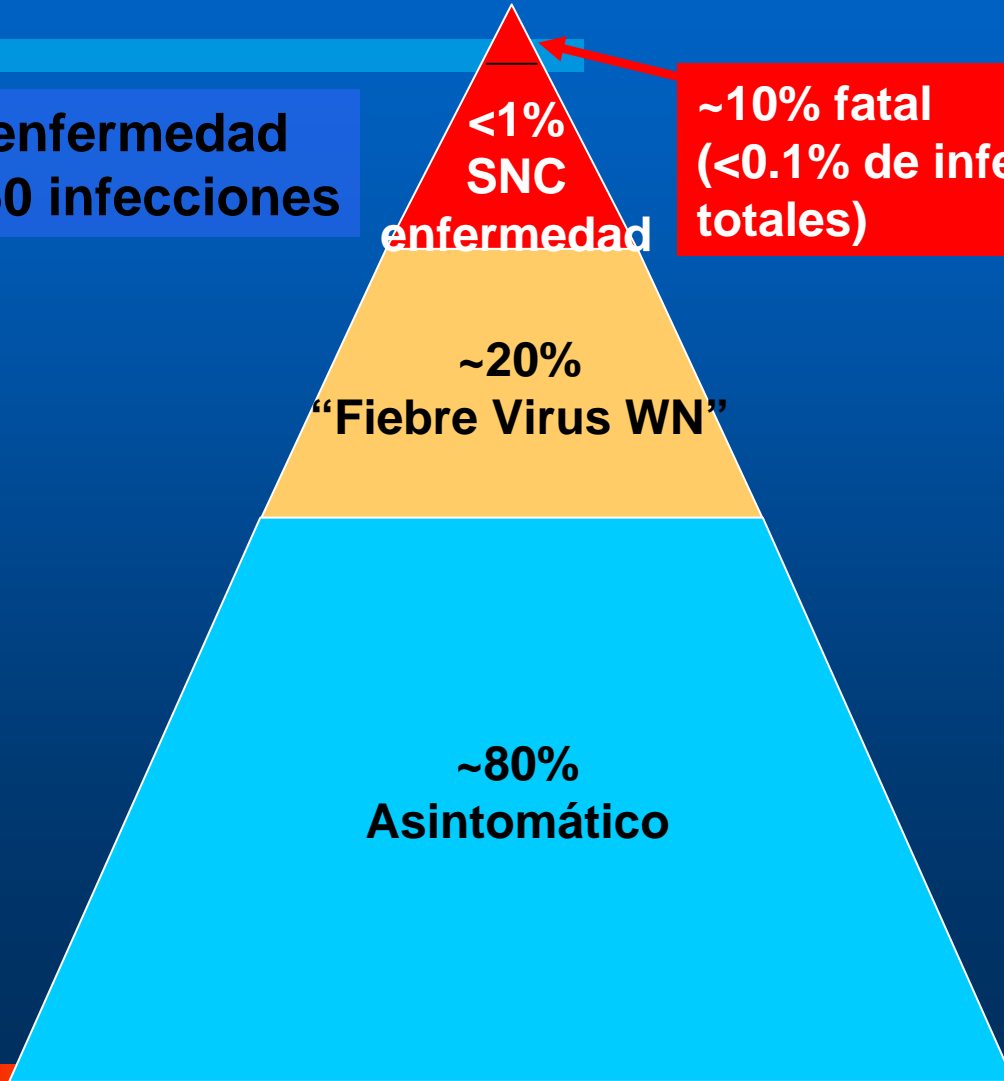
1 caso de enfermedad de SNC = ~150 infecciones

<1%
SNC
enfermedad

~10% fatal
(<0.1% de infecciones
totales)

~20%
“Fiebre Virus WN”

~80%
Asintomático



Detección de IgM en el LCR

- IgM (+) en el LCR refleja producción intratecal de anticuerpos y se considera diagnóstico de infección reciente.
- Al inicio de un brote , un resultado positivo debe tomarse como probable hasta no tener certeza del Favivirus causante.
- En general, es positiva al 8° día pero puede serlo desde el inicio



Situación en Argentina

- La situación actual se trata de:
 - ✓ Circulación ocasional?
 - ✓ Introducciones sucesivas?
 - ✓ Ciclo de mantenimiento viral establecido?
- En Argentina existen condiciones favorables para los Flavivirus.
 - ✓ Hay evidencia de mosquitos *Culex pipien quinquefasciatus*.
 - ✓ Existen sistemas de humedales que albergan una enorme diversidad de aves migratorias.
 - ✓ Existe la circulación de otros Flavivirus.

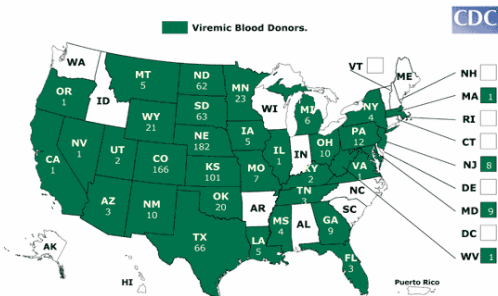
Diferencias con América del Norte

- No existen demasiados casos en humanos en América Central y del Sur, a pesar que algunos países muestran altas prevalencias de anticuerpos en equinos.
- Un posible motivo podría ser: fallo en la detección y reconocimiento de algunas formas clínicas de virus WN
- Otra posible explicación sería la protección cruzada conferida por otros Flavivirus.
 - ✓ Dificultad de diagnóstico serológico de infección por virus WN entre personas que viven en regiones geográficas donde circulan otros Flavivirus.
 - ✓ Infecciones menos graves en pacientes con Ac contra otros Flavivirus.

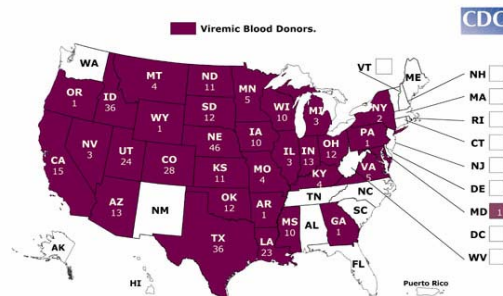
Nuevas rutas de transmisión del virus WN detectadas en el 2002

- ✓ Mediante transplante de órganos o tejidos, incluidos sangre
- ✓ Por exposición percutánea con tejidos o suero en personal de laboratorio y/o hospital
- ✓ A través de lactancia (se detecto virus en leche materna y en el bebé se detectaron anticuerpos)
- ✓ Exposición transplacentaria en útero

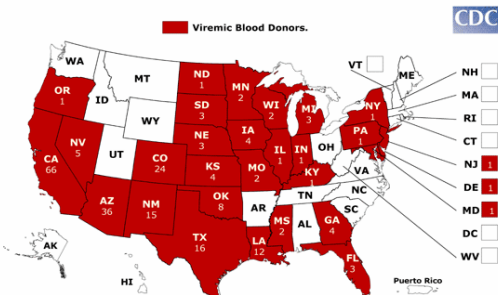
Detección de WN en bancos de sangre en EE.UU., 2003-2007



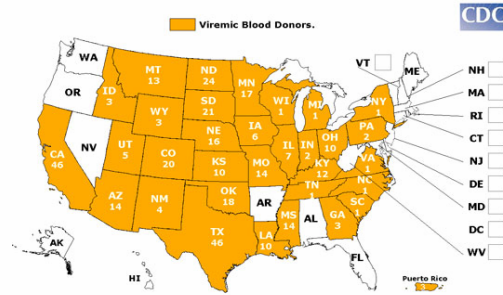
2003



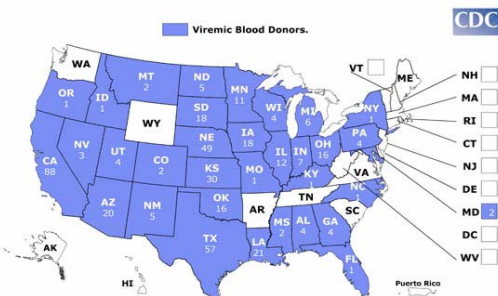
2006



2004



2007



2005

✓ 2003: se comienza con el screening de WN en bancos de sangre en EE.UU.

✓ NAT (nucleic acid-amplification test)

Estudio de costo-efectividad de estrategias alternativas de screening para detección de WN en bancos de sangre en EE.UU.

- Se consideraron distintas regiones geográficas con diferencias en la intensidad de la transmisión de virus WN y extensión en el tiempo de los brotes
- Se utilizó un modelo matemático para evaluar la relación costo-efectividad

Conclusiones del estudio en EEUU

- Áreas con alto nivel de transmisión de WN:
 - ✓ screening en los meses donde ocurre transmisión
 - ✓ otra forma de reducir costos sería realizar el screening sólo en sangre destinada a pacientes inmunocomprometidos ya que son los mas susceptibles de desarrollar formas severas de la enfermedad por WN
- Áreas con bajo nivel de transmisión de WN
 - ✓ el riesgo de que el donante esté infectado es muy bajo, se sugiere el uso de un cuestionario estándar que ofrezca información sobre historia de fiebre reciente y preguntas que permitan detectar infecciones activas.

Conclusiones

- Hay países de América del Sur que no han notificado casos pero los resultados serológicos en equinos sugieren que existe circulación del virus.
- Hasta el momento no se conoce el modelo de transmisión del virus WN en América Latina ni en Argentina.
- Necesidad de estudios ecológicos para evaluar ciclos de transmisión y evolución viral que permitan elaborar estrategias de prevención para el virus WN en el país
- Se requiere una intensificación de la vigilancia de las encefalitis virales en la Argentina y diagnóstico etiológico para Flavivirus para conocer el impacto real del virus WN en la salud humana en el país

Instituciones Participantes

- Direcciones de Epidemiología provinciales y nacional.
- SENASA
- INTA
- CDC-Dengue Branch y Fort Collins
- Red Nacional de Laboratorios de Dengue y otros Arbovirus
- Organización Panamericana de la Salud



Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas
“Dr. Julio I. Maiztegui” Pergamino- Argentina

