



## Virus del Nilo occidental: un riesgo silencioso para Latinoamérica, bajo una mirada “Una Salud”

Tuemmers, C.<sup>1\*</sup> ; Montero, M.<sup>1</sup> ; De los Ríos-Escalante, P.R.<sup>2,3</sup> 

<sup>1</sup>Departamento de Ciencias Veterinarias y Salud Pública, Facultad de Recursos Naturales, Universidad Católica de Temuco, Chile. Rudecindo Ortega #03690, campus Dr. Luis Rivas del Canto, Universidad Católica de Temuco. <sup>2</sup>Departamento de Ciencias Biológicas y Químicas, Facultad de Recursos Naturales, Universidad Católica de Temuco, Temuco, Chile. <sup>3</sup>Núcleo de Estudios Ambientales, UC Temuco.

 [ctuemmers@uct.cl](mailto:ctuemmers@uct.cl)

### Resumen

El virus del Nilo Occidental es un miembro de la familia *Flaviviridae*, un arbovirus que causa una enfermedad actualmente emergente, de importancia en sanidad animal y salud pública, debido a que se considera una enfermedad zoonótica. Está filogenéticamente relacionada con el complejo de encefalitis japonesa y fue aislado por primera vez en 1937. Entre los años 1999 y 2010 en Estados Unidos se propagó a humanos y equinos, demostrando que la importación y el establecimiento de patógenos transmitidos por vectores representan un grave peligro para la salud. En el hombre se presenta con manifestaciones clínicas que pueden ir de una infección subclínica hasta la muerte. El ciclo natural de esta enfermedad incluye la participación de aves silvestres y domésticas como reservorios naturales, permitiendo una amplia diseminación del virus y perpetuando el ciclo enzoótico. Se ha reconocido como vectores primarios a géneros comunes de mosquitos, capaces de mantener el virus dentro del ciclo natural de transmisión mosquito-ave-mosquito. La fiebre y encefalitis causada por este virus puede tener graves repercusiones sanitarias. Por sus características epidemiológicas está adscrita al Reglamento Sanitario Internacional de la WHO y es considerada una enfermedad de declaración obligatoria por la OMSA.

**Palabras clave:** Virus del Nilo Occidental, zoonosis, equinos, salud pública, mosquitos.

## West Nile virus: a silent risk for Latin America, from a “One Health” perspective

**Abstract.** West Nile virus is a member of the *Flaviviridae* family, an arbovirus responsible for an emerging disease of significance in both animal health and public health, as it is considered a zoonotic disease. It is phylogenetically related to the Japanese encephalitis complex and was first isolated in 1937. Between 1999 and 2010, it spread to humans and equines in the United States, demonstrating that the importation and establishment of vector-borne pathogens represent a serious public health threat. In humans, clinical manifestations range from a subclinical infection to death. The natural cycle of this disease involves wild and domestic birds as natural reservoirs, facilitating widespread virus dissemination and perpetuating the enzootic cycle. Common mosquito genera have been identified as primary vectors, capable of maintaining the virus within the natural mosquito-bird-mosquito transmission cycle. The fever and encephalitis caused by this virus can have serious health consequences. Due to its epidemiological characteristics, it is included in World Health Organization's International Health Regulations and is classified as a notifiable disease by the WOA.

**Key words:** West Nile virus, zoonotic, equines, public health, mosquitoes.

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad son de gran interés en salud pública las enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes. El Virus del Nilo Occidental, en sus siglas VNO o en inglés WNV de acuerdo con West Nile Virus, en las últimas dos décadas, ha surgido como una carga significativa para la salud pública en todo el mundo, aumentando su amenaza como patógeno global emergente (Chowdhury y Khan 2021). Esta enfermedad, está causada por un Arbovirus RNA de cadena sencilla miembro de la familia Flaviviridae (Brinton 2002, Chowdhury y Khan 2021). Este es un virus que pertenece al grupo de agentes transmitido por vectores, así como los virus del Dengue, la Encefalitis Japonesa, la fiebre amarilla, la encefalitis de San Luis y el virus del Valle Murray de Australia (Campbell et al. 2002, Mackenzie et al. 2002, McLean et al. 2003, Hayes et al. 2005, Beasley 2005).

El VNO fue descrito por primera vez en 1937 en Uganda, desde ahí se diseminó por Asia, África, Oriente medio, Sur de Europa, Australia y América (Bielefeldt-Ohmann et al. 2017). En Estados Unidos fue detectado por primera vez en 1999 (Nash et al. 2001, Sewgobind 2023) y en la siguiente década se reportó en Canadá, México, Guatemala, Islas del Caribe, Argentina y Venezuela (Chancey et al. 2015). En la actualidad el virus se ha propagado por la mayoría de las regiones tropicales y subtropicales del mundo, siendo notoria la aparición de nuevas cepas con mayor patogenicidad en los nuevos brotes (Ulbert 2011) y el cambio climático emerge como un importante factor de dinámica de transmisión del VNO, con inviernos más cálidos y primaveras vinculadas a una circulación más intensa del virus (Magallanes et al. 2023).

Actualmente, estudios están determinados a evaluar los mosquitos y otros vectores por su capacidad de transmitir VNO. La transmisión del VNO se produce principalmente a través de mosquitos ornitofílos, típicamente del complejo *Culex pipiens*, aunque más de 40 especies de mosquitos de los géneros *Culex*, *Aedes* y *Mansonia* pueden actuar como vectores (García-Bocanegra et al. 2017). También se ha sugerido el papel de las garrapatas blandas de la familia Argasidae y *Diptera* del género *Culicoides* como posibles vectores del virus (Sule et al. 2018).

Un importante aporte ha entregado también la climatología, al estudiar las relaciones entre los modelos de variación espacial en temperatura, lluvia y vegetación, las densidades de vectores, la muerte de aves infectadas con el Virus del Oeste del Nilo y las infecciones que se han presentado también en humanos (Daszak et al. 2004, Macías et al. 2023).

Los humanos y equinos son los hospederos incidentales terminales del virus, ocasionándoles una enfermedad que puede variar desde una presentación leve hasta ser altamente mortal (Montgomery y Murray 2015, Macías et al. 2023). En el hombre, la infección se presenta generalmente de forma asintomática, sin embargo, cerca del 20% de los pacientes presentan signos clínicos semejantes a una gripe, con fiebre alta, de los cuales al menos el 1% de los infectados pueden sufrir enfermedad neuroinvasiva potencialmente fatal (Ulbert 2011). Los equinos desarrollan signos clínicos más severos que los

humanos, caracterizados por encefalitis, ataxia, debilidad de las extremidades, recumbencia y tremor muscular (Angenvoort et al. 2013, Jackson 2019).

Este artículo de revisión presenta aspectos históricos, fisiopatológicos, etiopatogénicos y actualizaciones sobre el Virus del Nilo Occidental, además representa un importante medio de acceso para profesionales de la salud como Médicos y Médicos Veterinarios a información respecto a una enfermedad emergente y de gran importancia en salud pública, que provoca casos día a día en el mundo y especialmente en Latinoamérica, consideramos de vital importancia mantener actualizado el conocimiento respecto a este virus.

## Virus del Nilo Occidental

El VNO es un flavivirus perteneciente a la familia *Flaviviridae* y, junto a otras familias y géneros, forman parte de los virus transmitidos por artrópodos conocidos como arbovirus. Morfológicamente son patógenos icosaédricos, envueltos, de tamaño pequeño (30-40 nm). Estos poseen un ARN monocatenario de polaridad positiva de aproximadamente 11.000 nucleótidos que codifica una única poliproteína que da lugar a tres proteínas estructurales (C, M y E) y siete no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5) (Sewgobind 2023). El género *Flavivirus* comprende 53 especies. Entre las más conocidas por causar enfermedades en el ser humano se encuentran: Dengue (DENV), Fiebre Amarilla (YFV) y el VNO (Collao et al. 2015).

Según Collao et al. (2015), este es un virus transmitido por vectores, los culícidos (*Diptera*, *Culicidae*), comúnmente llamados mosquitos o zancudos los cuales son los responsables de esta transmisión y se desarrollan en un amplio rango de comunidades bióticas, siendo, por lo general, más abundantes en zonas húmedas, tropicales y subtropicales a lo largo de dichas zonas latitudinales alrededor del planeta.

El VNO se transmite a las aves por la picadura de un mosquito infectado. Los mosquitos se infectan al picar a aves infectadas. Algunas aves que son depredadoras (como los halcones y los búhos) o carroñeras (como los cuervos) pueden infectarse después de consumir aves enfermas o muertas que ya estaban infectadas con el VNO. Algunas aves que comen mosquitos infectados también pueden infectarse (CDC 2024). Cuando las tasas de contacto vector-huésped favorecen a las poblaciones aviares con más potencial de propagación, la amplificación viral se intensifica (Hoover y Barker 2016).

Tuemmers et al. (2011) comunican que, si consideramos que las aves son un reservorio de enfermedades que pueden ser transportadas siguiendo los patrones migratorios de algunas especies, la presencia de ciertos agentes patógenos indicaría un patrón complejo de variaciones espaciales y temporales.

Se ha confirmado la presencia del VNO en aves residentes de América del Sur y la presencia de mosquitos del género *Culex* que proporcionan condiciones adecuadas para el desarrollo y mantenimiento del virus (Lorenz y Chiaravallotti-Neto 2022).

Es probable que los determinantes del desarrollo de la enfermedad sean el resultado de la compleja interacción entre el virus y la respuesta inmune del huésped; no obstante, actualmente aún no se comprende en su totalidad (Huang et al. 2019). Es importante señalar que hasta ahora se han descrito nueve linajes evolutivos diferentes, pero solo los linajes 1 y 2 se han asociado con enfermedades en humanos (Pacenti et al. 2020).

El genotipo viral original se conoce como NY99 y fue causante de un brote epidémico en los Estados Unidos en el año de 1999. Posteriormente, una mutación no anónima se ha fijado en la población viral (E-V159A) y una sustitución no anónima adicional (NS4A-A85T) ha alcanzado una alta frecuencia en el oeste de Estados Unidos (Chowdhury y Khan 2021). La mutación de valina a alanina en la proteína de la envoltura en E-159, que se conoce como el genotipo WN02, se detectó por primera vez en 2002 en Texas y ha estado presente en cada aislado de NA secuenciado desde 2004 (Duggal et al. 2019).

**Distribución del Virus del Nilo Occidental.** Para la Organización Mundial de la Salud (2017), la aparición del VNO se remonta al año 1937 cuando se aisló por primera vez de un paciente que residía en el Distrito del Nilo Occidental en el norte de Uganda, África. Este hombre presentó una enfermedad con síntomas febriles. Luego de una década, en Israel se llevó a cabo el primer reporte sobre la epidemia del VNO en la que se presentó el registro de casos, la mayoría de ellos en niños pequeños. En este primer reporte, se destaca que la enfermedad se describió sin muertes (WHO 2017).

La naturaleza del virus transmitida por artrópodos fue sugerida en el año de 1943 y luego caracterizado como uno de los arbovirus más generalizados con más de 65 especies de mosquitos reconocidos como vectores (Castro et al. 2019).

Los vectores de este virus y el patógeno en sí mismo se ven afectados de diferentes maneras por el clima, además de la disponibilidad de agua que también influye en la transmisión indirecta. Las fluctuaciones de temperatura alteran notablemente la tasa de replicación viral en vectores de mosquitos y tasas de desarrollo de mosquitos inmaduros, también como el momento de aparición anual de hibernación en sitios ubicados en latitudes templadas. Todos estos factores afectan colectivamente el potencial de transmisión del VNO y finalmente el riesgo de infección que se ha producido en los últimos años en la población humana (Hoover y Barker 2016).

Para América del Norte, durante una revisión sistemática, se mencionaron cerca de 25 especies de mosquitos como posibles vectores, repartidas en seis géneros, siendo el género *Culex* el que presentó mayor número de especies vectores con un 32% de estas especies, mientras que para Europa se describieron 45 especies de mosquitos y ocho de garrapatas (Retana et al. 2017).

En la costa este de los Estados Unidos, el VNO se convirtió en una infección endémica en el año 1999, cuando se produjo un brote que representó un desafío tanto para la medicina humana como para la medicina veterinaria, convirtiéndose en un problema de salud pública (Villalobos 2015).

La globalización, la conectividad, la fácil conexión entre toda la población del planeta gracias al transporte aéreo y marítimo con fines turísticos o comerciales representan otros factores que han facilitado la expansión de los vectores. No solo las comunicaciones llegan a todo el planeta, los virus también lo hacen gracias a sus portadores lo que se ha convertido en una amenaza global (Faustino et al. 2019).

A finales del siglo XX, en la ciudad de Nueva York, el VNO hace su aparición donde se extendió de una forma rápida por el país y el resto del Continente Americano, causando una epidemia humana y muertes masivas de aves, volviéndose así endémico. El número fue de aproximadamente 7 millones de infecciones, acompañadas con un total acumulado de 24.714 casos de enfermedades neurológicas y 2.314 muertes, lo que llevó a posicionarse como la principal infección por un virus transmitido por mosquitos y la causa más común de encefalitis viral en ese país (Hadfield et al. 2019).

Las primeras evidencias serológicas de circulación en animales de Sudamérica se describieron en Colombia el año 2005 en caballos que probablemente habían sido infectados durante 2004, y luego en Argentina en 2006 en 3 caballos que murieron de encefalitis ese mismo año (Morales et al. 2006). Más tarde se demostró que se introdujo en Argentina en 2005, pero se sospecha que su introducción fue realmente a fines del año 2004 (Díaz et al. 2008, Lorenz et al. 2022). El informe argentino presentó evidencia de una enfermedad neurológica que afectaba a la población equina y que, posteriormente, fue asociada con el VNO. También se registró evidencia serológica de infección por este virus en caballos brasileños y se reportaron en sueros de aves recolectadas desde 2008 de las regiones central y occidental de Brasil, particularmente de la Región del Pantanal (Lorenz et al. 2022). La evidencia serológica de circulación en Brasil fuera del Pantanal se informó en el año 2013, en el estado de Paraíba, lo que sugiere que se estaba extendiendo hacia la parte noreste del país.

Esta propagación se confirmó en 2014 con la descripción del primer caso en un humano de la infección causada por el VNO. El paciente, un trabajador rural del estado de Piauí, que presentó síntomas clínicos de encefalitis aguda (Castro et al. 2019). En Centro América, específicamente en Costa Rica y en algunas islas del Caribe como Cuba y Puerto Rico, también se pudo evidenciar la presencia de este virus, principalmente en un grupo de aves de estas regiones (Hadfield et al. 2019). En 1996 el virus ya se había propagado por países del sur de Europa, registrándose informes periódicos. En 2009, se informó la seroconversión en caballos en Italia y presencia del virus en humanos, caballos y aves (Vilibic et al. 2019).

Durante el año 2018 y casi veinte años después de su reaparición en Estados Unidos, el virus registra nuevamente su presencia con una mayor incidencia en Italia, extendiéndose a otros catorce países del continente europeo, causando una gran epidemia y reportándose más de 2.000 casos y 181 muertes (Veó et al. 2019).

En España se evidenció la presencia del virus en 2004 cuando se registró el primer caso clínico humano de infección con un cuadro clínico de meningitis aséptica (Kaptoul et al. 2007). Los casos autóctonos se notificaron

posteriormente en las temporadas de transmisión de 2010, 2016 y 2018. Según el Ministerio de Salud de España (2021) en 2020 se detectó un aumento de la incidencia con 77 casos humanos, un 97% con meningoencefalitis de los cuales 8 de ellos fallecieron. Por lo mismo, durante el 2021 se han intensificado los monitoreos en animales en las zonas donde se produjeron las infecciones. En agosto del 2021 se continuó la propagación, detectando cuatro focos en equinos en municipios cercanos, así como el hallazgo de mosquitos infectados con el patógeno en el río Guadalquivir. Desde este monitoreo, recopilado por el Centro de Coordinación de Emergencias Sanitarias, se ha establecido el riesgo moderado en las zonas del sur, donde se han detectado équidos, aves y mosquitos infectados, así como casos humanos. La política pública española apunta al control vectorial de estos factores para evitar que se propague a la población desde los reservorios detectados (MAPA 2023).

Durante 2023, específicamente hasta el mes de agosto fueron comunicados a través del sistema ADIS (Animal Disease Information System) 77 focos de fiebre del Nilo occidental en el territorio de la Unión Europea siendo Italia el país con más focos identificados con 48 casos en aves y un caso en equinos (MAPA 2023).

**El virus del Nilo Occidental en la población de équidos.** Después de los humanos, los caballos son los mamíferos más afectados por el VNO, ya que pueden desarrollar una enfermedad con el mismo nivel de gravedad. De acuerdo a Fehéra et al. (2020), se considera que los humanos y los caballos son hospedadores “sin salida” del virus, ya que la viremia no alcanza un nivel lo suficientemente alto en estas especies para infectar a los vectores. En el caso de los equinos, el periodo de incubación de la infección del virus se estima entre 3 y 15 días, similar a lo observado en seres humanos. Los signos clínicos en caballos, además de la fiebre, están relacionados principalmente con la infección y la inflamación del sistema nervioso. La mortalidad en los caballos no vacunados oscila entre el 30 y el 50%, incluida la muerte natural y la eutanasia selectiva.

En aquellos equinos que sobreviven a la infección, los signos neurológicos remanentes están presentes en entre el 10 y el 20% de los individuos según el estudio de Paré y Moore (2018). Los signos clínicos más graves incluyen ataxia de las extremidades, tetraparesia, paraparesia de cúbito, convulsiones y finalmente muerte. Los signos adicionales incluyen déficit de nervios craneales, fasciculaciones musculares, hiperexcitabilidad y cambios de comportamiento (Castro et al. 2019).

En los equinos, la médula espinal histológicamente afectada es similar a la de los seres humanos con polioencefalomielitis y se caracteriza por linfocitos y un menor número de macrófagos y neutrófilos que cubren los vasos, nódulos gliales y neuronofagia ocasional, siendo los cuernos ventrales y laterales de la sustancia gris de la médula espinal los más afectados. Además de la médula espinal, la materia gris del mesencéfalo y el romboencéfalo suele verse afectada. También se observa hemorragia perivascular y donde la corteza cerebral parece ser la menos afectada. La enfermedad extraneural incluye hemorragia renal esporádica, atrofia linfoides y miocarditis (Byas y Ebe 2020).

Varias características comunes unen la presentación clínica del VNO en los vertebrados más afectados como son: aves, caballos y humanos. Estos incluyen el neurotropismo caracterizado principalmente por inflamación mononuclear, necrosis neuronal y gliosis que afecta con frecuencia a la sustancia gris y varía según el huésped y la cepa del virus. Además, el tropismo renal y ocular parece ser un aspecto conservado de la enfermedad clínica en aves y seres humanos (Byas y Ebe 2020). Entre los estudios filogenéticos se pueden identificar dos principales y varios linajes adicionales. En el caso del Linaje 1, el virus ha aparecido en aves, humanos y caballos en muchos países europeos (Fehéra et al. 2020).

En la Unión Europea durante el año 2020 fueron notificados 190 focos del virus en équidos siendo 24 encontrados en Alemania, 2 en Austria, 139 en España, 5 en Francia, 1 en Grecia, 1 en Hungría, 16 en Italia, 2 en Portugal y 2 focos en aves en Bulgaria (MAPA 2021).

Durante los años de la epidemia griega de 2010-2013, Italia también notificó brotes en humanos, caballos y aves, causados por cepas del linaje 2. Desde entonces, todos los años se produjeron brotes entre équidos, acompañados de síntomas clínicos como ataxia, fasciculación muscular, paresia, decúbito, temblores, fiebre y depresión. Se ha identificado que los casos en humanos y equinos húngaros son causados exclusivamente por cepas del VNO del linaje 2, pero es de destacar que las cepas del linaje 1 también pueden circular en la región de Europa Central sin inducir brotes en ninguna especie (Fehéra et al. 2020).

Para el año 2007, la Unión Europea (UE) inicia un control en el cual notifican casos de infección por VNO en humanos y equinos donde específicamente las autoridades de sanidad animal debían notificar los casos de encefalomielitis equina a través del Sistema de Notificación de Enfermedades Animales (ADNS) de la Comisión Europea (Comisión Europea 2012). Ya para el año 2012, el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) incluyó brotes del VNO en equinos en sus mapas de distribución (<https://www.ecdc.europa.eu/>). En ese año, diez países de la UE informaron la presencia del virus en caballos: Austria, Bulgaria, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Italia, Portugal, Eslovenia y España (Young et al. 2019).

Después de los casos de Austria en equinos según lo señala el estudio realizado por de Heus et al. (2019), la enfermedad neuroinvasiva del VNO causada por cepas del virus de linaje genético 2 apareció en caballos en Alemania en 2018 y también en 2019, lo que significa que el virus se volvió endémico también en estas regiones del noroeste de Europa, por tal motivo se encuentran disponibles diferentes tipos de vacunas para la prevención de la manifestación neurológica de la enfermedad. Estas vacunas disminuyeron la viremia y redujeron los signos neurológicos en los équidos infectados por el VNO (Fehéra et al. 2020).

**Fisiopatología del Virus del Nilo Occidental.** La patogénesis del VNO se caracteriza por una fase temprana de infección de la piel y diseminación a los ganglios linfáticos regionales, después de la picadura de un mosquito infectado, ocurre la diseminación viral a órganos periféricos e invasión del sistema nervioso central (Benzarti et al. 2023), donde induce neuroinflamación caracterizada



por la activación de células inmunes innatas, incluidas la microglía y los astrocitos, la producción de citoquinas inflamatorias, la ruptura de la barrera hematoencefálica y la infiltración de leucocitos periféricos. La microglía son las células inmunes residentes del cerebro y tienen un papel esencial en la protección contra el VNO (Stonedahl et al. 2020).

Para Villalobos (2015), el 90% de los casos la inmunidad innata controla la infección y no se producen síntomas, debido a la rápida acción de las células natural killer, la vía de los interferones y de los mismos macrófagos y neutrófilos. La infección de este virus en humanos es mayoritariamente subclínica. En primer lugar, porque se estima que solo el 20% de los pacientes infectados desarrollan síntomas después de un período de incubación de 3 a 15 días. Cuando es sintomática, las manifestaciones clínicas pueden variar, observándose un inicio brusco de fiebre sobre los 40 °C, malestar general, pérdida de apetito, dolor de cabeza, mialgia, fatiga, dolor ocular, náuseas, vómitos y linfadenopatía, además de un maculopapular, no prurítico (Castro et al. 2019).

**Situación en Latinoamérica.** Según el Ministerio de Agricultura Chileno, en el Decreto exento N° 389/2014 que establece aquellas enfermedades de denuncia obligatoria al servicio agrícola y ganadero, más sus modificaciones posteriores, el VNO se reconoce como enfermedad ausente, exótica y la última actualización de esta clasificación data del año 2019 (SAG 2019). Chile se reconoce como una vía de tránsito y zona de invernada de 72 especies de aves migratorias, además, los mosquitos del género *Culex* son endémicos en las zonas urbanas y rurales del país, por lo tanto, adquiere especial relevancia estar alerta frente a casos sospechosos de esta enfermedad emergente. Por todo esto, el Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud de Chile incorporó esta enfermedad en el Decreto N° 158 de Enfermedades de Declaración Obligatoria a contar del 2005 donde se implementa de igual manera el sistema de vigilancia del VNO que establece que la población a vigilar es cualquier persona con síntomas sospechosos de la enfermedad (síndrome febril, con manifestaciones neurológicas desde cefalea hasta encefalitis, normalmente en pacientes mayores de 40 años).

En Chile, durante 2023, un grupo de investigadores utilizó 37 muestras de suero proveniente de 22 gallinas de la Isla de Pascua, suero que fue testeado mediante ELISA (ID Screen® West Nile Competition Multi-Species), sin obtener resultados positivos a VNO ni a otros virus relacionados. Cabe destacar que la investigación mencionada es la primera y única evaluación de este tipo en todo el territorio nacional (Salinas et al. 2023). Respecto a infecciones similares causadas por otros flavivirus y considerando la presencia de los vectores en territorio nacional chileno, durante el año 2023 la autoridad sanitaria nacional decidió decretar alerta sanitaria en algunas regiones del país, debido a la aparición de 12 casos confirmados de Dengue en Arica (Aliaga 2023).

Rucci et al. (2024), tuvieron como objeto de estudio el investigar la presencia y circulación estacional de la encefalitis de St. Louis y el VNO en la provincia de la Rioja, dentro de la ecorregión semiárida del Monte, Argentina.

Durante un período de dos años, se recolectaron sueros de aves y se analizaron para detectar anticuerpos neutralizantes contra SLEV y VNO. Los resultados revelan la actividad enzoótica de ambos virus en este entorno desafiante. La seroprevalencia del VNO fue del 3,5% (27/778), y alcanzó su punto máximo durante el verano de 2016-2017.

### **Diagnóstico y control del Virus del Nilo Occidental.**

Para Jaclyn y Barrett (2019), las infecciones humanas por este virus pueden clasificarse en una enfermedad infecciosa típica iceberg, debido a que en la mayoría de los casos en humanos estos se presentan como pacientes asintomáticos (80%) y, aproximadamente uno de cada cinco casos desarrolla fiebre con características muy similares a gripe, otro tanto se convierte en una enfermedad neurológica y cerca del uno (1) de cada ciento cincuenta (150) casos progresa a potencialmente mortal. Alrededor del 20% de las personas que se infectan con el VNO desarrollarán fiebre del Nilo Occidental. Los síntomas incluyen fiebre, dolor de cabeza, cansancio y dolores corporales, náuseas, vómitos, ocasionalmente con una erupción cutánea (en el tronco del cuerpo) y glándulas linfáticas inflamadas. Los síntomas de la enfermedad grave (también llamada enfermedad neuroinvasiva, como la encefalitis o la meningitis del Nilo Occidental o la poliomiелitis del Nilo Occidental) incluyen dolor de cabeza, fiebre alta, rigidez del cuello, estupor, desorientación, coma, temblores, convulsiones, debilidad muscular y parálisis (World Health Organization, WHO 2017).

El diagnóstico puede hacerse durante la fase virémica, con alta sensibilidad y especificidad, a través de la detección de ARN viral en la sangre, orina y líquido cefalorraquídeo mediante (RT-PCR). Otras técnicas para su diagnóstico son Elisa IGM y aislamiento viral (Castro et al. 2019).

Para la WHO (2017), el VNO no solo es un patógeno que afecta a humanos como se señaló anteriormente, sino que también es un importante patógeno veterinario que ha sido asociado con enfermedad neurológica severa y muerte en caballos, mamíferos salvajes y especies de aves, además de una variedad de animales encontrados en zoológicos. Actualmente, hay cuatro vacunas veterinarias contra el VNO en el mercado: Tres que comprenden virus inactivados completos y uno que es un virus quimérico vivo que combina el VNO en una columna vertebral de la viruela del canario. Los esfuerzos de control se centran en el manejo de vectores y, si bien hay vacunas disponibles para caballos, ninguna ha sido aprobada para humanos. La vigilancia, en particular de las poblaciones de aves y mosquitos, y una mayor investigación sobre la estructura molecular del virus son cruciales para comprender y mitigar futuros brotes (Carrasco et al. 2024), durante 2020 se realizaron ensayos de prueba de la efectividad del antiviral Sofosbuvir para el VNO, en el que además se identificaron mutaciones que afectan el sitio de unión del antiviral, en específico la mutación S604T (Dragoni et al. 2020). En esa misma línea, durante 2022 en la búsqueda de candidatos que afecten al VNO se realizaron pruebas con 4 compuestos, cilnidipino, micofenolato de mofetilo, nitazoxanida y teriflunomida, que ejercen una actividad antiviral de amplio espectro contra el virus Zika, el virus de la encefalitis japonesa, el virus de la fiebre

amarilla, el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas y el virus chikungunya. En este trabajo se determinó que la nitazoxanida (una benzamida sintética) y la teriflunomida (un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa, DHODH) protegieron al 20% y al 40% de los ratones de la exposición letal al VNO (Tang et al. 2022).

En lo que respecta al tratamiento, Villalobos (2015) señala que no existe tratamiento disponible, solo de soporte, en el que se emplean esteroides, gammaglobulina, ribavirina, anticuerpos monoclonales neutralizantes o interferones. El pronóstico de la infección sin afectación neurológica es bueno, en algunos casos el 60% puede quedar con un síndrome de fatiga crónica.

### Nuevos retos

La infección por VNO es una problemática que representa nuevos retos en medicina humana, medicina veterinaria, epidemiología, entomología, virología y salud pública; entre otros campos relacionados. Todo esto se plantea a partir de esta nueva realidad epidemiológica que gracias a la mayor documentación es posible reconocer su presencia, aunque ya se conoce que la infección en humanos es asintomática en un 80% de los casos y que sólo en un 19% se presenta como una enfermedad aguda febril; y menos del 1% llega a ser una enfermedad neuro-invasiva y mortal en especial para adultos mayores (Petersen y Epstein 2005).

Otro aspecto para destacar es que los estudios recientes han corroborado diferentes formas de transmisión al ser humano. La forma más frecuente es la que involucra a los mosquitos como vectores colocando al ser humano como un hospedero incidental del ciclo del virus y las aves como su principal reservorio; las otras formas de transmisión son mucho menos frecuentes ya que la transmisión del virus de persona a persona es mucho menos efectiva que a través de vectores (Villalobos 2015).

La prevención es el principal mecanismo para frenar la expansión del virus, así como la utilización de productos dirigidos a su control, tal como lo exponen Arsuaga et al. (2016), cuando señalan el empleo de insecticidas y larvicidas organofosforados para lograr el control del vector, además de repelentes de insectos con dietiltoluamida (DEET) y las piretrinas, sustancias vegetales naturales, siendo su versión sintética la permetrina, cuyo uso debe ser tanto por parte del enfermo en fase virémica, como de aquellos trabajadores sanitarios que asisten a estos pacientes para evitar las picaduras en las regiones donde circulen los vectores. Para la Federación Farmacéutica Internacional, FIP (2020), el control de los vectores en áreas donde se tratan a los pacientes es muy importante, para así evitar un mayor número de contagiados con este virus, sobre todo, donde exista población adulta, pues esta es la que presenta mayor riesgo de desarrollar enfermedades derivadas de las infecciones producidas por patógenos transmitidos por vectores.

Nextstrain es un software online que permite la visualización y seguimiento en tiempo real de la evolución del patógeno, que utiliza una creciente base de datos de

más de 2000 genomas del VNO y aprovecha el poder de la filogenética para estudiantes, educadores, trabajadores de la salud pública e investigadores permitiendo visualizar aspectos clave de la propagación y evolución del virus ([nextstrain.org/WNV/NA](https://nextstrain.org/WNV/NA)). Por otra parte, la WHO (2017) alude a que la prevención eficaz de las infecciones en el hombre depende, por ahora, del desarrollo de programas completos e integrados de vigilancia y monitoreo de lugares donde se han detectado reservorios. Ben-Nathan et al. (2003) señalan que la vigilancia epidemiológica activa debe contar con el apoyo del laboratorio, con una observación de los animales responsables, así como de las poblaciones centinelas. La Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE 2020) del Ministerio de Sanidad de España señala que, de forma amplia, la prevención de la infección en humanos está basada en evitar las picaduras de mosquitos y en aumentar la seguridad en las transfusiones y trasplantes. Por último, dentro de países que realizan vigilancia epidemiológica activa del virus está Colombia que en un estudio publicado en el año 2020 por Barajas et al. (2020) para el Instituto Colombiano Agropecuario sobre la zonificación del VNO en diversos municipios del país, arrojó que no existe evidencia de circulación viral en los lugares donde hubo reservorios de virus en años anteriores. No obstante, el esfuerzo gubernamental en este caso no cesa frente a la vigilancia epidemiológica activa, por cuanto diversas zonas del país sufren transformaciones ambientales producto de factores climáticos y productivos.

Se demostró que el drástico aumento de la población humana en riesgo de exposición se debe en parte a cambios históricos en la densidad de población, pero que el cambio climático también ha sido un factor crítico detrás del mayor riesgo de circulación del VNO en Europa (Erazo et al. 2024). Koch et al. (2024), describe que, en Europa, se han identificado diversos linajes del virus, entre los que se reconoce al linaje 1a y 2 como los principales responsables de la enfermedad en humanos.

Por otro lado, Fonzo et al. (2024), relevan que dado la falta de una vacuna disponible contra VNO, la prevención es un pilar fundamental, considerando esta, la vigilancia, el control de vectores y a su vez adquirir comportamientos de protección personal.

### CONCLUSIONES

Las medidas principales en la prevención y control del VNO, considerando que las aves son el hospedero amplificador primario y que los equinos se consideran en conjunto con los humanos, hospederos incidentales finales (Jaramillo et al. 2005), es el desarrollo de programas de monitoreo y vigilancia epidemiológica activa en ambas especies.

El VNO tiene un ciclo de transmisión complejo que involucra interfaces humanas, animales y ambientales. Al ser una enfermedad zoonótica es un candidato adecuado para un enfoque de Una Salud para estrategias de investigación y vigilancia. Aunque el ciclo de vida del VNO gira en torno a mosquitos, aves, humanos y otros animales como los equinos como huéspedes finales, los factores ambientales pueden influir en gran medida en la forma en que estos huéspedes estén conectados entre sí y puedan contribuir a

cambios en la prevalencia de la enfermedad (Naveed et al. 2024).

## ORCID

Tuemmers, C.  <https://orcid.org/0000-0002-9723-086X>

Montero, M.  <https://orcid.org/0009-0001-3057-3454>

De los Ríos-Escalante, P.R.  <https://orcid.org/0000-0001-5056-7003>

## REFERENCIAS

1. Aliaga C. Chile en alerta sanitaria por Dengue: explican su relación con el cambio climático y como prevenir la enfermedad. Noticias Universidad de Chile. 2023. Recuperado de: <https://uchile.cl/u208502>
2. Angenvoort J, Brault A, Bowen R, Groschup M. West Nile viral infection of equids. *Vet Microbiology*. 2013; 167: 168-180.
3. Arsuaga M, de la Calle F, Negredo AI, Vázquez González A. Infecciones víricas emergentes y por virus hepatotropos. *Enf Inf. Microbiol Clínica*, 2016; 34: 508-515.
4. Barajas D, Ciuderis K, Cárdenas D, Góngora A, Osorio J, Pacheco C, Monroy N, Tovar G. Vigilancia epidemiológica del virus Occidental del Nilo en las llanuras orientales de Colombia. *Revista MVZ Córdoba*. 2020; 1-9.
5. Beasley D. Recent advances in the molecular biology of West Nile virus. *Current Mol Med*. 2005; 5: 835-850.
6. Benzarti E, Murray KO, Ronca SE. Interleukins, chemokines, and tumor necrosis factor superfamily ligands in the pathogenesis of West Nile virus infection. *Viruses*. 2023; 15(3): 806.
7. Ben-Nathan D, Lusting S, Tam G, Segal S, Rager-Zisman B. Prophylactic and therapeutic efficacy of human intravenous immunoglobulin in treating West Nile virus in Mice. *J infect dis*. 2003; 188: 5-12.
8. Bielefeldt-Ohmann H, Bosco-Lauth A, Hartwig A, Uddin M, Barcelon J, Suen W, Wang W, Hall R, Bowen R. Characterization of non-lethal West Nile Virus (WNV) infection in horses: Subclinical pathology and innate immune response. *Microb pathog*. 2017; 103: 71-79.
9. Brinton M. The molecular biology of West Nile virus: a new invader of the western hemisphere. *Annu Rev Microbiol*. 2002; 56: 371-402.
10. Byas A, Ebe G. Comparative Pathology of West Nile virus in humans and non-human animals. *J Pathogens*. 2020; 9: 1-23.
11. Campbell GL, Marfin A, Lanciotti RS, Gubler DJ. West Nile virus. *Lancet Infect Dis*. 2002; 2: 519-529.
12. Carrasco L, Utrilla MJ, Fuentes-Romero B, Fernandez-Novo A, Martin-Maldonado B. West Nile virus: An update focusing on Southern Europe. *Microorg*. 2024; 18; 12(12): 2623.
13. Castro L, Lima M, Santos B, Masson F, Ballico J, Rovariz M, Monteiro T, Gonçalves V, Lopes B. West Nile virus infections are here! Are we prepared to face another flavivirus epidemic?. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019; 52: 1-9.
14. Centers for disease control and prevention (CDC)-US. West Nile and dead birds. 2024. Recuperado de: <https://www.cdc.gov/west-nile-virus/causes/west-nile-virusdeadbirds.html#:~:text=West%20Nile%20virus%20is%20transmitted,infected%20with%20West%20Nile%20virus>.
15. Chancey C, Grinev A, Volkova E, Rios M. The global ecology and epidemiology of West Nile virus. *Biomed Res Int*. 2015; (1): 376230.
16. Chowdhury P, Khan SA. Global emergence of West Nile virus: Threat & preparedness in special perspective to India. *Indian J Med Res*. 2021; 154(1): 36-50.
17. Collao X, Prado L, González C, Vásquez A, Araki R, Henríquez T, Peña C. Detección de flavivirus en mosquitos (Diptera: Culicidae) de la Isla de Pascua – Chile. *Rev Chilena Infect*. 2015; 32: 113-116.
18. Daszak P, Tabor G, Kilpatrick A, Epstein J, Plowright R. Conservation medicine and new agenda for emerging diseases, *Ann N Y Acad Sci*. 2004; 1026: 1-11.
19. De Heus P, Kolodziejek J, Camp J, Dimmel K, Bagó Z, Hubálek Z, Van den Hoven R, Cavalleri J, Nowotny N. Emergence of West Nile virus lineage 2 in Europe: Characteristics of the first seven cases of West Nile neuroinvasive disease in horses in Austria. *Transbound Emerg Dis*. 2019; 67: 1189-1197.
20. Diaz L, Komar N, Visintin A, Dantur Juri MJ, Stein M, Lobo Allende R, Spinsanti L, Konigheim B, Aguilar J, Laurito M, Almirón W, Contigiani M. West Nile virus in birds, Argentina. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14(4): 689-91.
21. Dragoni F, Boccuto A, Picarazzi F, Giannini A, Giammarino F, Saladini F, Mori M, Mastrangelo E, Zazzi M, Vicenti I. Evaluation of sofosbuvir activity and resistance profile against West Nile virus *in vitro*. *Antiviral Research*. 2020; 175, 104708.
22. Duggal N, Langwig K, Ebel G, Brault A. On the Fly: Interactions between birds, mosquitoes, and environment that have molded West Nile virus genomic structure over two decades. *J Med Entomol*. 2019; 56: 1467-1474.
23. Erazo D, Grant L, Ghisbain G, Marini G, Colón-González F, Wint W, Rizzoli A, Van Bortel W, Vogels C, Grubaugh N, Mengel M, Frieler K, Thiery W, Dellicour S. Contribución del cambio climático a la expansión espacial del virus del Nilo Occidental en Europa. *Nat Commun* 2024; 15: 1196.
24. Federación Farmacéutica Internacional (FIP). Enfermedades transmitidas por vectores: un manual para farmacéuticos. Prevención, control, gestión y tratamiento. 2020. Recuperado de: <https://www.fip.org/file/4970>
25. Fehéra O, Bakonyib T, Barnab M, Nagyc A, Takács M, Szencid O, Joód K, Sárdid S, Korbacska O. Serum neutralising antibody titres against a lineage 2 neuroinvasive West Nile Virus strain in response to vaccination with an inactivated lineage 1 vaccine in a



- European endemic area. *Vet Immunol Immunopathol.* 2020; 227: 1-5.
26. Fonzo M, Bertoncello C, Tudor L, Miccolis L, Serpentino M, Petta D, Amoruso I, Baldovin T, Trevisan A. ¿Nos protegemos contra el virus del Nilo Occidental? Una revisión sistemática sobre el conocimiento, las actitudes y las prácticas y sus determinantes. *Rev Infecc Salud Publ.* 2024; 17(5): 868-880.
  27. García-Bocanegra I, Belkhiria J, Napp S, Cano-Terriza D, Jiménez-Ruiz S, Martínez-López B. Epidemiology and spatio-temporal analysis of West Nile virus in horses in Spain between 2010 and 2016. *Transbound. Emerg. Dis.* 2017; 65: 567-577.
  28. Hadfield J, Brito AF, Swetnam DM, Vogels CBF, Tokarz RE, Andersen KG, Smith RC, Bedford T, Grubaugh ND. Twenty years of West Nile virus spread and evolution in the Americas visualized by Nextstrain. *PLoS Pathog.* 2019; 15(10): e1008042.
  29. Hayes E, Sevjar J, Zaki S, Lanciotti R, Bode A, Campbell G. Virology, pathology, and clinical manifestations of West Nile virus disease. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11: 1174-1179.
  30. Hoover K, Barker C. West Nile virus, climate change, and circumpolar vulnerability. *WIREs climate change.* 2016; 7: 283-300.
  31. Huang B, West, N, Vider, J, Zhang, P, Griffiths, R, Wolvetang, E, Burtonclay P, Warrilow, D. Inflammatory responses to a pathogenic West Nile virus strain. *BMC inf dis.* 2019; 19: 1-10.
  32. Jackson AE. In this issue-May 2019: West Nile virus in horses· Treating horses with dexamethasone via nebulization· Animal hoarding in NSW· Dangers of powdered washing soda for emesis in dogs· Pneumocystis in a dog following toceranibphosphate· Oxalate nephrosis in koalas. *Aust Vet J.* 2019; 97(5): 129-130.
  33. Jaclyn K, Barrett A. Twenty Years of Progress Toward West Nile Virus Vaccine Development. *Dept Microbiol Immunol.* 2019; 11: 1-17.
  34. Jaramillo M, Peña J, Berrocal L, Komar N, González M, Ponce C, Ariza K, Mattar S. Vigilancia centinela para el virus del oeste del Nilo en culicidos y aves domésticas en el departamento de Córdoba. *Rev MVZ Córdoba.* 2005; 10: 633-638. ISSN: 0122-0268
  35. Kaptoul D, Viladrich PF, Domingo C, Niubó J, Martínez-Yélamos S, De Ory F, Tenorio A. West Nile virus in Spain: report of the first diagnosed case (in Spain) in a human with aseptic meningitis. *Scand J Infect Dis.* 2007; 39(1): 70-1.
  36. Koch RT, Erazo D, Folly AJ, Johnson N, Dellicour S, Grubaugh ND, Vogels CBF. Genomic epidemiology of West Nile virus in Europe. *One Health.* 2024; 18: 100664.
  37. Lorenz C, Chiaravallotti-Neto F. Why are there no human West Nile virus outbreaks in South America? *THE LANCET Reg Health Americas.* 2022; 12: 100276.
  38. Lorenz C, Salomão de Azevedo T, Chiaravallotti-Neto F. Impact of climate change on West Nile virus distribution in South America. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2022; 116(11): 1043-1053.
  39. Macias A, Martín P, Pérez-Olmeda M, Fernández-Martínez B, Gómez-Barroso D, Fernández E, Ramos JM, Herrero L, Rodríguez S, Delgado E, Sánchez-Seco MP, Galán M, Corbacho AJ, Jimenez M, Montero-Peña C, Valle A, Vázquez A. West Nile virus emergence in humans in Extremadura, Spain 2020. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2023; 13: 1155867.
  40. Mackenzie J, Barret A, Deubel V. The Japanese encephalitis serological group of flaviviruses: a brief introduction to the group. *Jap Enceph West Nile Viruses.* 2002; 267: 1-10.
  41. Magallanes S, Llorente F, Ruiz-López MJ, La Puente JMD, Soriguer R, Calderon J, Jimenez-Clavero MÁ, Aguilera-Sepúlveda P, Figuerola J. Long-term serological surveillance for West Nile and Usutu virus in horses in South-West Spain. *One Health.* 2023; 17: 100578.
  42. McLean R. West Nile Virus: Emerging threat to public health and animal health. *J Vet Med Educ.* 2003; 30(2): 143-144.
  43. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación (MAPA). Actualización de la situación epidemiológica de la fiebre del Nilo occidental (West Nile fever). 2023; 1-15. Recuperado de: [https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/informefno\\_tcm30-435293.pdf](https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/informefno_tcm30-435293.pdf)
  44. Ministerio de Salud de España. Meningoencefalitis por el virus del Nilo occidental en España. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. 2021. [https://www.sanidad.gob.es/va//profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/docs/20210902\\_ERR\\_Nilo\\_Occidental.pdf](https://www.sanidad.gob.es/va//profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/docs/20210902_ERR_Nilo_Occidental.pdf)
  45. Montgomery R, Murray K. Risk factors for West Nile virus infection and disease in populations and individuals. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015; 13: 317-325.
  46. Morales MA, Barrandeguy M, Fabbri C, Garcia JB, Vissani A, Trono K, Gutierrez G, Pigretti S, Menchaca H, Garrido N, Taylor N, Fernandez F, Levis S, Enría D. West Nile virus isolation from equines in Argentina, 2006. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12(10): 1559-61.
  47. Nash D, Mostashari F, Fine A, Miller J, O'leary D, Murray K, Huang A, Rosenberg A, Greenberg A, Sherman M, Wong S, Layton M. The Outbreak of West Nile Virus Infection in the New York city area in 1999. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1807-1814.
  48. Naveed A, Eertink LG, Wang D, Li F. Lessons learned from West Nile virus infection: vaccinations in equines and their implications for one health approaches. *Viruses.* 2024; 16(5): 781.
  49. Pacenti M, Sinigaglia A, Franchin E, Pagni S, Lavezzo E, Montarsi F, Capelli, Barzon L. Human West Nile Virus Lineage 2 infection: Epidemiological, Clinical, Virological Findings. *Viruses.* 2020; 12: 1-14.
  50. Paré J, Moore A. West Nile virus in horses – what do you need to know to diagnose the disease?. *Can Vet J.* 2018; 59: 1119-1120.



51. Petersen L, Epstein J. 2005. Problem Solved? West Nile Virus. *N Engl J Med.* 2005; 353: 516-517.
52. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Protocolo para la vigilancia de la fiebre del Nilo Occidental de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica Ministerio de Sanidad de España. 2020. Recuperado de: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/Paginas/default.aspx>
53. Retana-Salazar AP, Rodríguez-Arrieta A, Barrientos-Segura A. El virus del Nilo occidental y sus vectores: Reseña histórica, biología y ecología de *Aedes albopictus*, *Culex pipiens* y *Culex quinquefasciatus*. *Rev Costarric Salud Publ.* 2017; 26(2): 99-141.
54. Rucci KA, Arias-Builes DL, Visintin A, Diaz A. Serological survey reveals enzootic circulation of St. Louis encephalitis and West Nile viruses in semiarid Monte ecosystem of Argentina. *Sci Rep.* 2024; 14(1): 4994.
55. Salinas J, Varas E, Peña C, Guerra M, Henríquez C, Romero W, Collao X. Serological determination of West Nile virus in avian species in Easter Island, Chile, 2016–2017. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17: 1-10.
56. Servicio Agrícola y Ganadero (SAG). Lista de enfermedades de denuncia obligatoria (EDO) al SAG. 2019. Recuperado de: <https://www.sag.gob.cl>
57. Sewgobind S, McCracken F, Schilling M. JMM Profile: West Nile virus. *J Med Microbiol.* 2023; 72(7): 001730.
58. Stonedahl S, Clarke P, Tyler KL. The role of microglia during West Nile virus infection of the central nervous system. *Vaccines (Basel).* 2020; 8(3): 485.
59. Sule WF, Oluwayelu DO, Hernández-Triana LM, Fooks AR, Venter M, Johnson N. Epidemiology and ecology of West Nile virus in Sub-Saharan Africa. *Parasites Vectors.* 2018; 11: 414.
60. Tang H, Liu Y, Ren R, Liu Y, He Y, Qi Z, Peng H, Zhao P. Identification of clinical candidates against West Nile virus by activity screening *in vitro* and effect evaluation *in vivo*. *J. Med. Virol.* 2022; 95(10): 4918-4925.
61. Tuermers C, Torres D, De Los Ríos-Escalante P. Presencia de patógenos antropogénicos en la fauna antártica: El rol potencial de especies de aves migratorias. *Rev. Chil. Hist. Nat.* 2011; 84(2): 301-302.
62. Ulbert S. West Nile virus: the complex biology of an emerging pathogen. *Intervirology.* 2011; 54(4): 171-84.
63. Veo C, Della Ventura C, Moreno A, Rovida F, Percivalle E, Canziani S, Torri D, Calzolari M, Baldanti F, Galli M, Zehender G. Evolutionary dynamics of the lineage 2 West Nile virus that caused the largest european epidemic: Italy 2011-2018. *Viruses.* 2019; 11(9): 814.
64. Vilibic-Cavlek T, Savic V, Sabadi D, Peric L, Barbic L, Klobucar A, Miklausic B, Tabain I, Santini M, Vucelja M, Dvorski E, Butigan T, Kolaric-Sviben G, Potocnik-Hunjadi T, Balenovic M, Bogdanic M, Andric Z, Stevanovic V, Capak K. Prevalence and molecular epidemiology of West Nile and Usutu virus infections in Croatia in the 'One health' context, 2018. *Transbound. Emerg. Dis.* 2019; 66(5): 1946-1957.
65. Villalobos MA. Aspectos clínicos de la infección en seres humanos por el Virus del Nilo Occidental. *Rev. Costarric. Salud Públ.* 2015; 24(2): 168-173.
66. World Health Organization (WHO). *West Nile virus.* 2017. Recuperado de: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/west-nile-virus>
67. Young JJ, Coulombier D, Domanović D. European Union West Nile Fever Working Group, Zeller, H., & Gossner, C. M. One Health approach for West Nile virus surveillance in the European Union: Relevance of equine data for blood safety. *Eurosurveillance.* 2019; 24(16): 1800349.