

West Nile virus. Un diferencial obligado en Neurología

Romero-Vargas S,¹ García-Navarro V,¹ González-Cornejo S,¹ Ruiz-Sandoval JL.¹

RESUMEN

El West Nile virus (WNV) o virus del Nilo Oeste fue identificado por primera vez en el continente americano en 1999 cuando se reportaron los primeros casos en los Estados Unidos (EU). Hasta entonces, el WNV prevaecía sólo en el norte de África, parte de Europa y Asia. En América se ha extendido a Canadá, México y algunas islas del Caribe, aunque se espera se disemine por todo el continente, ya que su principal reservorio son las aves. Este artículo revisa aspectos fundamentales de esta nueva epidemia, su presentación clínica y manifestaciones neurológicas, hallazgos de laboratorio y radiológicos, así como en las recomendaciones terapéuticas actuales.

Palabras clave: West Nile virus, epidemia, encefalitis, neuroinfección.

Rev Mex Neuroci 2004; 5(2): 137-140

West Nile virus. An obligatory differential diagnosis in Neurology

ABSTRACT

West Nile virus (WNV) was first recognized in America in 1999, when the first cases were reported in the United States. The WNV circulated only in Northern Africa, and portions of Europe and Asia. In America has extended to Canada, Mexico and some Caribbean islands, therefore its spreading is expected by all the continent taking in account that main reservoir are birds. In this article we reviewed the main facts of this new epidemic, the clinical presentation and neurologic manifestations, laboratory and radiologic findings, as well as current therapeutic recommendations.

Key words: West Nile virus, epidemic, encephalitis, therapeutic.

Rev Mex Neuroci 2004; 5(2): 137-140

INTRODUCCIÓN

El West Nile virus (WNV) es un arbovirus (transmitido por artrópodos) del serogrupo B de los Flavivirus. Mide 40-60 nm, posee nucleocápside y es un virus RNA. Taxonómicamente está relacionado con otros Flavivirus encefalíticos como el virus de San Luis y el virus de la encefalitis japonesa.

Estudios moleculares filogenéticos han demostrado que existen dos linajes del virus. El tipo II ha sido encontrado sólo en África, mientras que el tipo I se encuentra ampliamente distribuido por el mundo y ha sido el responsable de los recientes brotes.¹

El WNV fue identificado por primera vez en 1937 en el suero de una mujer con fiebre del distrito Nilo Oeste de Uganda en África. Durante años el virus se confinó al norte de África, algunas zonas de Asia y Europa, sin embargo, en agosto de 1999 fue reconocido por primera vez en nuestro continente cuando fueron descritos 62 casos de meningoencefalitis asociada a debilidad muscular en pacientes de Nueva York.^{2,3}

Subsecuentemente, 21 casos fueron reportados en el 2000 y 66 en 2001,⁴ mientras que en 2002 se reportaron 3,698 casos con 212 muertes asociadas, todo esto tan sólo en los Estados Unidos.⁵

México, en julio del 2003, declaró un estado de emergencia en contra del WNV. El WNV fue identificado en nuestro país el 16 de mayo de 2003 en Tabasco, donde se aisló el virus a partir de aves muertas. Se ha comprobado la presencia del virus en los estados de Chihuahua, Coahuila, Tamaulipas, Veracruz, Tabasco y Yucatán.

En nuestro país se reportó ya el primer paciente con infección por WNV, al cual se le restó importancia debido a que el paciente había viajado a EU días previos al inicio de la enfermedad y se le consideró como caso importado.⁶⁻⁸

1. Servicio de Neurología y Neurocirugía del Antiguo Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". OPD, Universidad de Guadalajara.

Correspondencia:

Dr. José Luis Ruiz Sandoval

Servicio de Neurología y Neurocirugía.

Antiguo Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde".

Teléfono: (33) 3613-4016. Fax: (33) 3614-1121, (33) 3825-2741

Hospital 278, Col. El Retiro

Torre de Especialidades. 8vo. piso.

Guadalajara, Jalisco, C.P. 44280. México.

E-mail: jorusan@mexis.com

EPIDEMIOLOGÍA

El WNV es uno de los arbovirus más ampliamente distribuidos a nivel mundial, representando una amenaza para la salud de humanos y varias especies animales, siendo incluso en algunos países la principal causa de meningoencefalitis.⁹ En el proceso de transmisión a los seres humanos se han identificado hasta el momento 29 especies de mosquitos, siendo los más frecuentes el *Culex pipiens* y *Culex restuans*.¹⁰

Estos mosquitos se vuelven vectores luego de alimentarse de sangre de aves infectadas por el WNV. Precisamente, el WNV se ha identificado en 146 especies diferentes de aves, principalmente en aquellas de la familia "Corvidae" (cuervos, pinzones, etc.). Debido a las bajas viremias entre humanos y otros animales como los caballos, la infección no se propaga a otras personas después de la picadura del mosquito a éstos, siendo así los humanos huéspedes finales. Sin embargo, existen también reportes de infección secundaria a trasplantes de órganos, transfusión sanguínea, alimentación materna y por vía transplacentaria.¹¹⁻¹⁴

La infección por WNV tiene un comportamiento epidémico estacional, presentándose la mayoría de casos en el verano y otoño. Durante el año 2003 (noviembre 25) se habían presentado 8,567 casos con 199 muertes en los EU.¹⁵

La carga viral para WNV en muestreos clínicos sugiere que el virus se multiplica en mayor cantidad en pacientes con leucopenia o inmunosupresión.¹⁶ La forma en que el virus es introducido a nuevas áreas geográficas no está claro, sin embargo, se sospecha fuertemente de la diseminación por aves migratorias.

FISIOPATOLOGÍA

Se ha demostrado que la cápside del virus produce por sí misma condensación nuclear y muerte celular en cultivos. A través de las mitocondrias induce además apoptosis y activación de caspasas.¹⁷

En estudios animales, la inoculación intracerebral del WNV produce necrosis en las células piramidales del hipocampo, giro dentado y con una menor frecuencia en bulbos olfatorios, corteza cerebral y células granulares del cerebelo.¹⁸

CUADRO CLÍNICO

El periodo de incubación del virus es de cuatro a 12 días. Aproximadamente 80% de las personas infectadas no presentarán ningún síntoma y la infección cursará subclínica. Si la enfermedad se manifiesta, ésta puede expresarse en forma leve o severa. De los 8,567 casos reportados en EU durante 2003, 70% tuvieron una forma leve y 2,505 casos

(30%) cursaron con la forma severa. El establecimiento de dicha clasificación se debe a que el cuadro clínico de la forma severa suele incluir encefalitis y conllevar una mayor mortalidad.¹⁵

Forma leve

También llamada "Fiebre del WNV". Los síntomas son inespecíficos, duran de tres a seis días y se caracterizan por fiebre (100%) acompañada de malestar, cefalea, anorexia, mialgias, vómitos, dolor ocular, rash cutáneo y linfadenopatía.

Forma severa

Ocurre en aproximadamente uno de cada 150 infecciones por WNV con síntomas que persisten durante semanas. El factor de riesgo más significativo para desarrollar la forma severa es edad avanzada (mayor a 50 años). Los síntomas incluyen fiebre (presente en el 100% en algún momento de la enfermedad), debilidad (80%), alteración de la esfera mental (74%), vómito (43%) y rash mácula-papular (26%) de cuello y tronco.¹⁹ La debilidad puede evolucionar hasta parálisis flácida.

La presentación neurológica comprende ataxia y signos extrapiramidales, neuritis óptica, afección a nervios craneales (frecuentemente el facial), polirradiculitis, mielitis y convulsiones. Los trastornos del movimiento incluyen temblor, parkinsonismo y mioclonos.²⁰

En reportes recientes la meningitis aislada ocurre en 22%, la meningoencefalitis en 9%, debilidad aislada en 4% y las tres manifestaciones juntas en 26%. La parálisis producida por el WNV es de tipo flácido, de curso progresivo en tres a ocho días, con tendencia a ser proximal y asimétrica.¹⁹ En algunos pacientes sólo se ven afectadas extremidades, pero en otros hay afección bulbar con consecuente debilidad de músculos respiratorios. Reportes recientes han descrito una presentación tipo Guillain-Barré, debida a neuronomiopatía de astas anteriores, sin embargo, la afección asimétrica y proximal son claves en el diferencial.¹⁸

En los casos reportados en nuestro continente aún no se han descrito pacientes con miocarditis, pancreatitis y hepatitis fulminante a diferencia de algunos casos de África.²¹ Durante 2002 fueron también reconocidos pacientes con una presentación clínica de parálisis flácida tipo polio-mielitis²² (Tabla 1). La sospecha clínica debe ser considerada, sobre todo en adultos mayores a 50 años de edad con encefalitis o meningitis durante la temporada del año ya mencionada. La presencia local de actividad enzoótica del WNV (mortandad de aves) y viaje reciente a zonas de alta prevalencia de la enfermedad son también pauta para el diagnóstico.

Tabla 1
Signos y síntomas más
frecuentes de la infección por el WNV¹⁹

Fiebre	23 (100%)
Fatiga	17 (74%)
Alteración status mental	17 (74%)
Cefalea	11 (48%)
Debilidad	11 (48%)
Náusea/vómitos	10 (44%)
Dolor espalda/extremidades	8 (35%)
Rash	6 (26%)
Temblor	6 (26%)
Mialgia	5 (22%)
Diarrea	4 (17%)
Tos	4 (17%)
Dolor abdominal	4 (17%)
Paresia facial	4 (17%)
Convulsiones	1 (4%)

DIAGNÓSTICO

El método diagnóstico más certero y concluyente para demostrar infección por WNV en sistema nervioso central es la detección de anticuerpos específicos en líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante ELISA o PCR. Las muestras deben ser obtenidas preferentemente durante el inicio de la presentación clínica.²³ Aunque se ha reportado que aproximadamente 60% de los pacientes pueden tener anticuerpos anti-VNO IgM hasta 500 días después del establecimiento de la enfermedad.²⁴

Otros hallazgos laboratoriales que apoyan el diagnóstico son:

1. Leucocitos normales o ligeramente elevados con linfopenia y anemia.
2. Hiponatremia (30%).
3. Pleocitosis en LCR predominantemente a base de linfocitos (rango de 2-1,444 cels./ μ L).
4. Hiperproteorraquia (rango de 38-317 mg/dL) con euglucorraquia.

Aproximadamente 20% de los pacientes con debilidad o parálisis presentarán alteraciones electrofisiológicas con denervación activa y disminución de amplitudes motoras, sensoriales o ambas (patrón axonal).¹⁹

Un tercio de los pacientes con manifestación neurológica mostrarán alteraciones en resonancia magnética con reforzamiento de las leptomeninges y áreas periventriculares. En resonancia de médula espinal igualmente puede haber reforzamiento en astas anteriores y cauda equina.^{19,25} Estudios recientes sugieren que las hiperintensidades en T2 en tálamos y ganglios basales son un indicador temprano de encefalitis por WNV.²⁶

El estudio de electroencefalograma es no lateralizador y muestra lentitud generalizada de predominio frontal.²⁷

En casos fatales la autopsia demuestra inflamación crónica perivascular, inflamación y pérdida neuronal en las astas anteriores de la médula espinal.^{19,28}

TRATAMIENTO

El tratamiento de la forma severa de la enfermedad es sólo de soporte mediante hospitalización, manejo de líquidos, apoyo ventilatorio y prevención de infecciones secundarias. Se pueden usar esteroides, anticonvulsivantes y agentes osmóticos en caso necesario.

La ribavirina en altas dosis e interferón alfa-2b han demostrado efectividad *in vitro* en contra del WNV, pero hasta la fecha no existen estudios clínicos que hayan comprobado su eficacia. La inmunoglobulina obtenida a partir de pacientes previamente infectados por WNV ha sido administrada a pequeños grupos de pacientes con resultados prometedores mas no concluyentes. Actualmente se está desarrollando una vacuna a base de virus vivos atenuados, pero hasta al momento sólo ha mostrado efectividad en modelos animales.²⁹

PRONÓSTICO

Las secuelas neurológicas son comunes entre los sobrevivientes. La mitad de los pacientes egresan con déficit funcional importante y sólo un tercio tiene recuperación total después de un año.³⁰

Entre los factores de mal pronóstico identificados además de la edad se encuentra la presencia de parálisis flácida, coma, falla en producción de anticuerpos IgM, uso de fármacos inmunosupresores y comorbilidad como hipertensión o diabetes.^{25,31}

CONCLUSIÓN

Clínicamente la infección por WNV puede producir un espectro amplio de manifestaciones que pueden ir desde síntomas inespecíficos hasta una cuadriplejía flácida acompañada de meningoencefalitis.

Desde que el VNO fue reconocido en EU, la infección se ha extendido a gran parte del continente resultando en un aumento de la morbimortalidad.

La única medida preventiva consiste en evitar el contacto con mosquitos. Actualmente se están desarrollando vacunas principalmente a base de virus vivos atenuados, pero aún sin resultados para ser aplicada en humanos.

Debemos estar alertas a la presencia de esta enfermedad cuyo virus ya se encuentra en nuestro país y cuyas manifestaciones neurológicas serán motivo de consulta en nuestra práctica diaria en casos sospechosos o fortuitos inesperados.

REFERENCIAS

1. Beasley DW, Li L, Suderman MT. Mouse neuroinvasive phenotype of West Nile virus strains varies depending upon virus genotype. *Virology* 2002; 296: 17-23.
2. Briese T, Jia XY, Huang C, Grady LJ, Lipkin WI. Identification of a Kunjin/West Nile-like flavivirus in brains of patients with New York encephalitis. *Lancet* 1999; 354: 1261-2.
3. Lanciotti RS, Roehrig JT, Deubel V, et al. Origin of the West Nile virus responsible for an outbreak of encephalitis in the northeastern United States. *Science* 1999; 286: 2333-7.
4. Petersen LR, Marfin AA. West Nile virus. A primer for the clinician. *Ann Intern Med* 2002; 137: 1739.
5. Centers for Disease Control. Provisional surveillance summary of the West Nile virus epidemic-United States, January-November 2002. *MMWR* 2002; 51: 1133-5.
6. Estrada-Franco JG, Navarro-Lopez R. West Nile virus in Mexico: evidence of widespread circulation since July 2002. *CDC Current Issue* 2003; 9(12).
7. Blitvich BJ, Fernandez-Salas I, Contreras-Cordero JF. Serologic evidence of West Nile virus infection in horses, Coahuila State, Mexico. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 853-6.
8. Lorono-Pino MA. Serologic evidence of West Nile virus infection in horses, Yucatan State, Mexico. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 857-9.
9. Tsai TF, Popovici F, Cernescu C, Campbell GL, Nedelcu NI. West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania. *Lancet* 1998; 352: 767-71.
10. Nosal B, Pellizzari Rosanan. West Nile virus. *CMAJ* 2003; 168.
11. Pealer NL, Marfin AA. Transmission of West Nile virus through blood transfusion in the United States in 2002. *NEJM* 2003; 349: 1236-45.
12. Iwamoto M, Jernigan DB. Transmission of West Nile virus from an organ donor to four transplant recipients. *NEJM* 2003; 348: 2196-203.
13. Centers for Disease Control. Possible West Nile virus transmission to an infant through breast-feeding-Michigan. 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51: 877-8.
14. Centers for Disease Control. Intrauterine West Nile virus infection-New York, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51: 1135-6.
15. CDC. West Nile virus activity-United States, November 20-25, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52: 1160.
16. Camenga DL, Naythanson N. Cyclophosphamide-potentiated West Nile viral encephalitis: relative influence of cellular and humoral factors. *J Infect Dis* 1974; 130: 634-41.
17. Yang JS, Ramanathan MP, Muthumani K. Induction of inflammation by West Nile virus capsid through the caspase-9 apoptotic pathway. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 1379-84.
18. Solomon T, Vaughn DW. Clinical features and pathophysiology of Japanese encephalitis and West Nile virus infections. *Current topics in microbiology and immunology*. Berlin: Springer-Verlag; 2002, p. 171-94.
19. Jeha LE, Sila CA. West Nile virus infection. A new acute paralytic illness. *Neurology* 2003; 61: 55-9.
20. Sejvar JJ, Haddad MB, Tierney BC. Neurologic manifestations and outcome of West Nile virus infection. *JAMA* 2003; 290: 511-5.
21. Solomon T, How Hoi M. West Nile virus clinical review. *BMJ* 2003; 326: 865-9.
22. Glass JD, Samuels O, Rich MM. Poliomyelitis due to West Nile virus. *N Engl J Med* 2002; 347: 1280-1.
23. Shi PY, Wong SJ. Serologic diagnosis of West Nile virus infection. *Expert Rev Mol Diagn* 2003; 3: 733-41.
24. Roehrig JT, Nash D, Maldin B. Persistence of virus-reactive serum immunoglobulin antibody in confirmed West Nile virus encephalitis cases. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 376-9.
25. Nash D, Mostashari F, Fine A, Miller J, O'Leary D, Murray K, et al. The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *N Engl J Med* 2001; 344: 1807-14.
26. Solomon T, Fisher AF, Beasley DW, Mandava P, Granwehr BP, Langsjoen H, et al. Natural and nosocomial infection in a patient with West Nile fever. *Clin Infect Dis* 2003; 12: 123-8.
27. Gandelman-Marton R, Kimiagar I. Electroencephalography findings in adult patients with West Nile virus-associated meningitis and meningoencephalitis. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1573-8.
28. Shieh WJ, Guarner J, Layton M, et al. The role of pathology in an investigation of an outbreak of West Nile encephalitis in New York, 1999. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 370-2.
29. Tesh RB, Arroyo J, Travassos Da Rosa AP. Efficacy of killed virus vaccine, live attenuated chimeric virus vaccine, and passive immunization for prevention of West Nile virus encephalitis in hamster model. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 1392-7.
30. Weiss D, Carr D, Kellachan J, Tan G, Phillips M, Bresnitz E, et al. Clinical findings of West Nile virus infection in hospitalized patients, New York and New Jersey, 2000. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 654-8.
31. Cernescu C, Ruta SM, Tardei G, Grancea C, Moldoveanu L, Spulbar E, et al. A high number of severe neurologic clinical forms during an epidemic of West Nile virus infection. *Rom J Virol* 1997; 48: 13-25.

