



Revisión temática

Aspectos clínicos de la infección en seres humanos por el Virus del Nilo Occidental

Clinical Features of West Nile Virus Infection in Humans

Manuel Antonio Villalobos Zúñiga

Médico Especialista en Medicina Interna e Infectología, Jefe de Servicio de Infectología del Hospital San Juan de Dios, manuel701@gmail.com

Recibido: 09 de octubre del 2014 Aceptado: 29 de mayo del 2015

Resumen

La infección por el Virus del Nilo Occidental es endémica en Norteamérica desde 1999 y actualmente hay casos aislados en gran parte de América. Aunque el 80 % de los casos son asintomáticos, existe casi un 20 % que se presenta como una enfermedad febril aguda indistinguible de otras infecciones por flavivirus como el Dengue, y menos de 1 % se puede manifestar como un síndrome neurológico grave: meningitis, encefalitis o parálisis flácida; siendo esta la forma más severa y discapacitante de la enfermedad.

El diagnóstico debe basarse en un alto índice de sospecha clínico y confirmarse por métodos de laboratorio que usualmente consisten en serología. No existe tratamiento específico, se debe dar manejo de soporte, y algunos autores recomiendan en las formas graves utilizar gammaglobulina. En Costa Rica se han presentado casos de la enfermedad en el año 2010, lo cual sin duda obedece a que se tienen todas las condiciones ambientales para que ocurran, por lo que se sugiere un abordaje multidisciplinario de esta infección.

Palabras claves: transmisión, signos y síntomas, Virus del Nilo Occidental.

Abstract

The West Nile Virus infection is endemic in North America since 1999, and nowadays sporadic cases are seen across America. Although 80 % cases are asymptomatic, the remaining 20 % appear as acute febrile illness like other flavivirus infections such as dengue, and less than 1 % may occur as a severe neurologic disease: meningitis, encephalitis or flaccid paralysis; the last being the most severe and disabling form of the disease.

The diagnosis should be made when a high index of clinical suspicion is present and confirmed with laboratory tests, such as serology. There is no specific treatment, only support care; and some authors recommend that in severe cases gammaglobulin be used. In Costa Rica there were isolated cases in 2010, which occurred because all necessary environmental conditions were present; therefore a multidisciplinary approach is needed in the management of this infection.

Key words: transmission, signs and symptoms, West Nile virus.

Se realizó una revisión de la literatura médica disponible, se utilizó el programa de búsqueda PubMed, y con las publicaciones obtenidas en su versión de texto completo se realizó el trabajo de investigación que a continuación se presenta.

El objetivo del presente trabajo es describir las principales características de la infección por el VNO, basados en una revisión de la literatura científica vigente; para poder dar relevancia a la entidad en Costa Rica a partir de la aparición de casos en el país.

La infección por el Virus del Nilo Occidental (VNO) es una entidad que representa nuevos retos en medicina, veterinaria, epidemiología, salud pública, virología y entomología; entre otros campos relacionados. Desde su descubrimiento en 1937 se han reportado casos endémicos y ocasionalmente brotes en África y en el Medio Oriente; pero no es sino hasta 1999 que se torna relevante en la palestra occidental al producir un brote en Estados Unidos (1), para convertirse a partir de entonces en un diagnóstico diferencial de las encefalitis en Norteamérica primero, y más recientemente en el resto de América y el mundo. Latinoamérica no ha sido la excepción, y se han reportado casos en El Salvador, Argentina, Colombia, Venezuela y en Costa Rica (2, 3, 4).

A partir de esta nueva realidad epidemiológica es que las manifestaciones clínicas han sido mejor documentadas que antes, se conoce que la infección en humanos es asintomática en un 80% de los casos, que sólo el 20 % se presenta como una enfermedad aguda febril; y menos del 1 % hacen enfermedad neuroinvasiva, siendo ésta su presentación más agresiva con una mortalidad reportada de un 10%. Los casos más severos se han observado en adultos mayores (5, 6, 7, 8).

Las formas de transmisión al ser humano son las siguientes: picadura de mosquito (siendo el hombre un hospedero accidental en el ciclo de vida del virus), transfusión de hemoderivados contaminados (9), trasplante de tejidos, transmisión vertical (transplacentaria),

por leche materna (10) y probablemente por aerosoles o percutánea (como exposición ocupacional). 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 a las aves como su principal reservorio; las otras formas de transmisión son mucho menos frecuentes ya que la transmisión hombre a hombre es mucho menos efectiva. En este sentido se sabe que en EEUU se tamiza en los bancos de sangre desde 2003, poco tiempo después del inicio de la aparición de la infección en Nueva York ya que se encontraron alrededor de 200 bolsas de sangre positivas por el VNO (9, 10). Así mismo existe un riesgo teórico de infección con el trasplante de tejidos pero este es bajo (12) y probablemente amerite mayor vigilancia sólo en áreas endémicas (13), lo mismo ocurre con la transmisión vertical y por leche materna.

La fisiopatología de la enfermedad inicia en la mayoría de los casos cuando el mosquito inocula al VNO en la epidermis, su saliva actúa como inmunomodulador favoreciendo la infección de keratinocitos, células dendríticas y de Langerhans; luego éstas células migran con el virus en su interior hacia los nódulos linfáticos regionales en donde se introduce en los macrófagos que accederán a la circulación en la fase de viremia y de ahí al sistema retículo endotelial. En el 90 % de los casos la inmunidad innata controla la infección y no se producen síntomas, merced a la rápida acción de las células Natural Killer (NK), la vía de los interferones y de los mismos macrófagos y neutrófilos (14, 15, 16, 17).

En casi un 10 % de los casos el virus no es controlado por la inmunidad, se introduce vía linfática al conducto torácico y luego a la circulación acentuando la fase virémica y produciendo un síndrome clínico febril



autolimitado. En cerca del 1 % de los casos ocurre la neuroinvasión debido a la capacidad del virus de atravesar la barrera hematoencefálica por uno o varios de los siguientes mecanismos: invasión directa del endotelio, producción de citokinas disruptoras de la barrera hematoencefálica, mimetismo molecular, invasión retrógrada desde los bulbos olfatorios (similar al herpes virus produciendo encefalitis) y por infección desde los plexos coroideos. Una vez en el Sistema Nervioso Central (SNC) produce muerte neuronal por la vía de las caspasas, acúmulo de linfocitos CD4/CD8, nódulos microgliales e infiltración de macrófagos; lo cual se presenta usualmente en zonas donde el virus tiene mayor tropismo, como las meninges, la corteza, el hipocampo, el tálamo, el cerebelo y el tallo; siendo un virus neurohistopático que afecta en forma parcelas neuronas inespecíficas, destacando además la afectación medular donde lesiona fundamentalmente a las motoneuronas del asta anterior (16, 18).

Luego de un período de incubación de 10 – 14 días el VNO en un 80 – 90 % no produce síntomas, un 10 % desarrolla una enfermedad tipo influenza y cerca de un 1 % puede afectar el SNC como meningitis, encefalitis o parálisis flácida. La enfermedad se presenta como una patología febril aguda, cuyas manifestaciones clínicas más frecuentes son: exantema máculo-papular evanescente, mialgias, astenia, adinamia, cefalea y fatiga; siendo éstos síntomas comunes al resto de infecciones por flavivirus. Son poco frecuentes las manifestaciones gastrointestinales, la linfadenomegalia, artralgias y el dolor ocular (5, 19). Luego de días o semanas, la enfermedad puede manifestarse como un síndrome de fatiga crónica, y al igual que en las otras fases, el tratamiento es de soporte. Los hallazgos de laboratorio son inespecíficos, puede haber leucocitosis con predominio de linfocitos, linfocitos

atípicos y marcadores de inflamación positivos como la proteína C reactiva.

En la fase inicial el diagnóstico diferencial en los servicios de emergencias es dengue, fiebre amarilla en países donde es endémica, virosis varias como los enterovirus, mononucleosis, sífilis, salmonelosis, primoinfección por VIH y ehrliquiosis como las más importantes.

En aproximadamente 1 % de las infecciones hay además compromiso del SNC, cuando hay encefalitis la cefalea predomina y se acompaña de alguno de los siguientes: crisis convulsivas, focalización neurológica (afasia, hemiparesia, Babinsky presente y parálisis de los músculos extraoculares), movimientos involuntarios, ataxia, nistagmo, delirio, confusión, estupor o coma. En estos casos las imágenes de cerebro (Resonancia Magnética Nuclear o Tomografía) suelen ser normales, pero pueden presentar edema cerebral; y el estudio del LCR puede mostrar pleocitosis linfocitaria con normogluorraquia y elevación leve de las proteínas. El electroencefalograma puede mostrar lentificación del ritmo de base y en algunos casos incluso puede estar focalizado en región temporo-parietal, siendo indistinguible de la encefalitis herpética (5, 20, 21). En este caso debe hacerse diagnóstico diferencial con otras encefalitis virales como la herpética, por VIH, varicella-zóster, Virus del Epstein Barr, Citomegalovirus, Polio, Rabia y Arbovirus; con otras infecciones no virales como sífilis, micoplasma, listeria, brucela y toxoplasmosis; y con causas no infecciosas como la encefalomiélitis diseminada aguda (conocida por sus siglas en inglés ADEM: Acute Disseminated Encephalomyelitis), vasculitis, neurowilson, trombosis de senos duros y síndromes paraneoplásicos.

Si el compromiso neurológico es meningitis usualmente tienen mejor pronóstico, presentan fiebre, cefalea, signos meníngeos, cefalea, fotofobia, fonofobia y náuseas o vómitos; y carecen de focalizaciones o alteraciones cognitivas. Se manifiestan como meningitis linfocitaria; sin embargo, lo más común es que se presente como un síndrome de traslape, es decir con meningoencefalitis (22, 23).

Otra temible complicación de esta infección en el SNC es la parálisis flácida producto de la afectación de las astas anteriores de la médula espinal, donde la afectación motora produce un síndrome de tipo poliomielitis con mayor discapacidad residual que las otras formas de presentación debido a la atrofia marcada la caracteriza. No es una enfermedad desmielinizante y su afectación es asimétrica, usualmente se presenta como monoparesia (70% de pares craneales) y es casi exclusiva de este virus, no se conoce que otros flavivirus la produzcan. Algunos casos también se presentan con compromiso meningoencefálico por lo que se les clasifica como meningoencefalomielitis, y otros presentan formas inusuales de afectación como neuritis óptica, cerebelitis, parkinsonismo, mioclonías, disfunción bulbar o cuadriplejía arrefléctica; lo cual se debe a la afectación parcelar o discontinua del virus sobre el tejido nervioso (23).

Hasta el momento se han descrito aquí las formas de presentación más frecuentes de la enfermedad por el VNO (24), existen otras formas clínicas muy inusuales como: pancreatitis, miocarditis (25), hepatitis fulminante, uveitis (26), coriorretinitis y fiebre hemorrágica con coagulopatía (27).

El diagnóstico de la enfermedad debe respaldarse en un alto índice de sospecha clínico, consiste principalmente en

análisis serológicos donde la IgM presente hace el diagnóstico, sin embargo debe tomarse en cuenta que la serología tiene reactividad cruzada con otros flavivirus y que la IgM puede permanecer positiva luego de un episodio de infección (clínicamente significativo o no) hasta por un año, por lo que es conveniente en un caso presuntivo demostrar el aumento progresivo en los títulos de IgM. También se usa la serología propiamente en el LCR o la detección por PCR, sin embargo debido a la baja viremia que caracteriza la infección ésta última es de bajo rendimiento diagnóstico (5).

No existe tratamiento disponible, sólo medidas de soporte. Se han utilizado esteroides, gammaglobulina (28), ribavirina, anticuerpos monoclonales neutralizantes o interferones sin estudios que los respalden, sólo con reportes de casos aislados (29, 30). No hay vacunas en humanos (30, 31).

El pronóstico de la infección sin afectación neurológica es bueno, aunque un 60 % puede quedar con un síndrome de fatiga crónica (5). La presentación más grave suele verse en adultos mayores, con meningitis la mayoría se recuperan sin secuelas, si hay encefalitis hay más probabilidad de quedar con secuelas y si hay parálisis flácida sólo un tercio de los afectados se recupera. En el brote de casos en Nueva York al principio del año 2000 el 70% no tuvo secuelas.

Costa Rica es un país con todas las condiciones ecológicas para que ocurran casos clínicos en humanos, es así como en el año 2010 se hizo el diagnóstico del primer caso conocido en el país, en un paciente proveniente de Piave de San Antonio de Nicoya, y atendido en el Hospital México hasta que tuvo un desenlace fatal. A partir de entonces la infección en SNC es parte del diagnóstico diferencial en este país, habiéndose detectado otros casos de forma aislada,

pero provenientes en su mayoría de la Península de Nicoya y los humedales del río Tempisque.

Por todas sus características, esta patología debe ser abordada como un eventual problema de salud pública (32) y hacerlo de forma multidisciplinaria; donde se apliquen medidas para el control del vector (33), disminución de la exposición en humanos y animales, control de las aves migratorias y detección de casos sospechosos en animales y humanos, y nunca debemos olvidar la educación a todo el personal involucrado como un pilar en el control de esta entidad (34).

Las enfermedades vectoriales emergentes son un componente esencial de la salud pública, por cuanto su abordaje debe integrar a muchos sectores involucrados además del propiamente médico o biólogo. Las enfermedades producidas por los VNO, Zika, Dengue y Chikungunya; o por parásitos como *Plasmodium spp.* y el de la enfermedad de Chagas, son patologías relevantes en nuestro continente y su manejo requiere una visión epidemiológica, clínica, sanitaria y socioeconómica; lo cual tiene como objetivo controlar y si es posible erradicar dichas enfermedades. La mayoría de estas entidades tienen en común que afectan a poblaciones vulnerables, aunque no en forma exclusiva, pero es ahí donde sus efectos son más deletéreos; por lo tanto, su abordaje debe articular muchos sectores que las coloquen como problemas prioritarios de la salud pública.

Agradecimientos:

Especialmente al Dr. Juan Manuel Villalobos Vindas, Infectólogo del Hospital México, por compartir datos del primer caso descrito de la entidad en Costa Rica.

Referencias

1. Lanciotti R S, Roehrig J T, Deubel V, Parker S M, Steele K, Crise B *et al.* Origin of the West Nile Virus responsible for an outbreak of encephalitis in the northeastern United States. *Science* 1999; 286: 2333-2337.
2. Kramer L y Bernanrd K A. West Nile virus in the western hemisphere. *Curr Opin Inf Dis* 2001; 14: 519 – 525.
3. Gubler D J. The continuing spread of West Nile Virus in the western hemisphere. *Clin Inf Dis* 2007; 45: 1039-1046.
4. Pérez M, Sanbonmatsu S y Jiménez M A. Infección por virus West Nile. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2011, 29 (Supl 5): 21-26.
5. Kramer L, Li J y Shi Pei-Yong. West Nile Virus. *Lancet Neurol* 2007; 6: 171-181.
6. Arjona M M, Pereal P M, Hernando M M y Blasco E R. Infecciones víricas endémicas: dengue, fiebre del Nilo, otras. *Medicine* 2014; 11(50): 2965-2972.
7. Petersen L, Brault A C y Nasci R S. West Nile Virus: Review of the Literature. *JAMA* 2013; 310 (3): 308-315.
8. Kilpatrick A M. Globalization, land use and the invasion of the West Nile Virus. *Science* 2011; 334 (323): 323-327.
9. Clarke T. West Nile epidemic grows. *Nature News* 2003. *Published online* 18 september 2003.
10. Zou S, Foster A, Dodd R Y, P etersen L y Stramer L .West Nile Fever characteristics among viremic persons identified through blood donor screening. *J Inf Dis* 2010; 202 (9): 1354 – 1361.
11. Hinckley A F, O’Leary D R y Hayes E B. Transmission of west nile virus through human breast milk seems to be rare. *Pediatrics* 2007, 119: 666-671.
12. Iwamoto M, Jerningan D B, Guash A, Trepka M J, Blackmore C G, Hellinger W, *et al.* Transmission of West Nile Virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med* 2003; 348: 2196-2203.
13. Ravindra K V, Freifeld A G, Kalil A C, Mercer D F, Grant W J, Bothe J F *et al.* West Nile Virus-Associated Encephalitis in Recipients of Renal and Pancreas Transplants: Case Series and Literature Review. *Clin Inf Dis* 2004, 38: 1257-1260.

14. Sotelo E, Fernández-Pinero J y Jiménez-Clavero M A. La fiebre/encefalitis por virus West Nile: reemergencia en Europa y situación en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30(2): 75-83.
15. Pérez M, Sanbonmatsu G y Jiménez M A. Infección por virus West Nile. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29 (Supl 5): 21-26.
16. Diamond M S y Gale Jr. M. Cell-intrinsic innate immune control of West Nile Virus infection. *Trends in immunology* 2012; 10 (33): 522 – 530.
17. Gyure K A. West Nile Virus infections. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009; 10(98): 1053-1060.
18. Cho H y Diamond M S. Immune responses to West Nile Virus infection in the central nervous system. *Viruses* 2012; 4: 3812-3830.
19. Beasley D, Barret A y Tesh R B. Resurgence of west nile neurologic disease in the United States in 2012: What happened ? What needs to be done ? *Antiviral research* 2013, 99: 1 – 5.
20. Sejvar JJ. West nile virus and "poliomyelitis". *Neurol* 2004, 63: 206-207.
21. Turtle L, Griffiths M J y Solomon T. Encephalitis caused by flaviviruses. *Q J Med* 2012; 105: 219-223.
22. Kling E, Mistler E y Gyure K A. Neuropathologic findings in West Nile Virus encephalomyelitis. *Pathology Case Reviews* 2004; 9: 20-23.
23. Loeb M, Eskandarian S, Rupp M, Fishman N, Gasink L, Patterson J *et al.* Genetic variants and susceptibility to neurological complications followin West Nile infections. *J Inf Dis* 2011; 204: 1031 – 1037.
24. Chung W M, Buseman C M, Joyner S N, Hughes S M, Fomby T B, Luby J P *et al.* The 2012 West Nile Encephalitis epidemic in Dallas, Texas. *JAMA* 2013; 3 (310): 297-307.
25. Yahia S y Khairallah M. Ocular manifestations of west nile virus infection. *Int J Med Sci* 2009, 6: 114-15.
26. Kushawaha A, Jadonath S y Mobarakai N. West Nile Virus myocarditis causing a fatal arrhythmia: a case report. *Cases Journal* 2009; 2:7147.
27. Paddock C D, Nicholson W L, Bhatnagar J, Goldsmith C S, Greer P W, Hayes E B *et al.* Fatal hemorrhagic fever caused by West Nile Virus in the United Stated. *Clin Inf Dis* 2006; 42: 1527 – 1535.
28. Makhoul B, Braun E, Herskovitz M, Ramadan R, Hadad S y Krivoy N. Hyperimmune gammaglobulin for the treatment of West Nile Virus encephalitis. *Israel Med Assoc J* 2009; 11: 151- 153.
29. Wertheimer A M. West Nile Virus: an update on recent developments. *Clin Microb Newsletter* 2012; 39 (4): 67 – 71.
30. Ledgerwood J E, Pierson T C, Hubka S, Desai N, Rucker S, Gordon I, Enama M *et al.* A West Nile Virus DNA vaccine utilizing a modified promotor induces neutralizing antibody in younger and older healthy adults in a Phase I clinical trial. *J Inf Dis* 2011; 203: 1396-1404.
31. Ishikawa T, Yamanaka A y Konishi E. A review of successful flavivirus vaccines and the problems with those flaviviruses for which vaccines are not yet available. *Vaccine* 2014; 32: 1326 – 1337.
32. Nasci R S, Fisher M, Lindsey N P, Lanciotti R S, Savage H M, Komar N *et al.* West Nile Virus in the United States: Guidelines for Surveillance, Prevention and Control. Centers for Disease Control and Prevention, Division of Vector-Borne Diseases. 2013.
33. Kilpatrick A M y Pape J. Predicting human West Nile Virus infections with mosquito surveillance date. *Am J Epidemiol* 2013; 178 (5): 829-835.
34. Roehrig J T. West Nile Virus in the United States – A historical perspective. *Viruses* 2013; 5: 3088 – 3108.

