

## Revista Mexicana de Patología Clínica

Volumen **51**  
Volume

Número **1**  
Number

Enero-Marzo **2004**  
January-March

*Artículo:*

### Encefalitis por virus Nilo-Oeste: Epidemiología, ecología, diagnóstico y prevención

Derechos reservados, Copyright © 2004:  
Federación Mexicana de Patología Clínica, AC

Otras secciones de  
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in  
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*



Medigraphic.com

# Encefalitis por virus Nilo-Oeste:

## Epidemiología, ecología, diagnóstico y prevención

**Palabras clave:** Virus del Nilo Oeste, ecología, epidemiología, cuadros clínicos, diagnóstico, prevención.

**Key words:** West Nile virus, ecology, epidemiology, clinical features, diagnosis, prevention.

Recibido: 20/02/2004  
Aceptado: 15/03/2004

Teodoro Carrada Bravo\*

\* Jefe de Educación Médica e Investigación. Hospital General de Zona y Medicina Familiar 2, Irapuato, Gto. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia:

Prof. Dr. Teodoro Carrada Bravo  
Av. Reforma No. 702 Fraccionamiento Gámez  
C.P. 36670, Irapuato, Guanajuato, México.  
E-mail: teocamx@yahoo.es

### Resumen

6

La encefalitis Nilo-Oeste es causada por el arbovirus del Nilo-Oeste, que se ha venido propagando por Norteamérica. En el verano de 1999, las muertes de los cuervos de Nueva York, las aves enfermas del Zoológico del Bronx, y la presentación de un conglomerado inesperado de casos de encefalitis, anunciaron la llegada del nuevo *Flavivirus* a los Estados Unidos. Aunque en 1999 sólo se registraron 62 casos y siete defunciones, el virus se movió rápidamente a través del continente, y en el 2002 hubo 4,156 casos y 284 defunciones. Hubo otras epidemias recientes en Israel, Rumania, Rusia y en Canadá. Los enfermos más viejos y aquellos usuarios de medicamentos inmunosupresores, tuvieron mayor riesgo de neuroinfección, caracterizada por daños a las meninges, el parénquima cerebral o la médula espinal. En el 2002 se reconocieron pacientes con parálisis flácida poliomiélica. Los intentos de aislar el virus del suero o del líquido cefalorraquídeo no fueron exitosos, porque las viremias fueron bajas y el virus había desaparecido cuando los pacientes se presentaron. La titulación de la IgM en el suero y el líquido cefalorraquídeo fue el método de diagnóstico más práctico y eficiente. La prevención consiste en eliminar los criaderos de mosquitos, uso racional de insecticidas, y evitar las picaduras de los mosquitos, incluyendo el uso de repelentes. En este trabajo se revisó la ecología-epidemiología y los cuadros clínicos producidos por el virus Nilo-Oeste.

### Summary

West Nile encephalitis is caused by West Nile virus, an arthropod-borne virus which is spreading in Northamerica. In the summer 1999, crows deaths from New York, sick birds at the Bronx zoo, and an unusual cluster of human encephalitis cases heralded the arrival of this new *Flavivirus* in the United States. Although there were only 62 cases and seven deaths in 1999, the virus has since moved across the continent, and during 2002 there were 4156 cases and 284 deaths. Recent outbreaks were also recorded at Israel, Romania, Russia and Canada. Elderly people and those on immunosuppressive drugs are at special risk of neuroinfection, in which the meninges, the brain parenchyma or the spinal cord were damaged. During 2002, patients with polio-like flaccid paralysis were also recognized. Attempts at virus isolation from serum or cerebrospinal fluid were usually unsuccessful because viraemias were low and the virus has cleared by the time most patients presented. Immunoglobulin M antibody testing of serum specimens and cerebrospinal fluid was the most practical and efficient method of diagnosis. Prevention rest on elimination of mosquito breeding sites; judicious use of pesticides; and avoidance of mosquito bites, including mosquito repellent use. A review of the ecology-epidemiology and clinical features of West Nile virus is presented in this paper.

## Introducción

El virus del Nilo-Oeste (*VINO*) llamó la atención de los médicos en 1999, al haber provocado un inesperado brote epidémico de meningoencefalitis, en la ciudad de Nueva York, EUA, con siete defunciones registradas,<sup>1,2</sup> el virus atacó varias especies de aves silvestres y domésticas, caballos y humanos.<sup>3</sup> A través de la vigilancia epizootiológica, se confirmó la rápida propagación del brote desde la costa atlántica a los estados del Pacífico-Oeste y los sureños fronterizos con México,<sup>3</sup> en los años 2002 a 2003 causó una gigantesca epidemia-epizootia habiéndose extendido incluso a varias provincias del este de Canadá<sup>4</sup> (figura 1). En este trabajo se presenta la virología, la epidemiología-ecología del *VINO*, los mecanismos de transmisión conocidos, los cuadros clínicos y la patogenia de la enfermedad, la prevención-tratamiento de los casos.

## Virología

El *VINO* es miembro de la familia *Flaviridae*, en este grupo se incluye la encefalitis de San Louis, el dengue, los virus de la encefalitis japonesa, y del Valle Murray (virus Kunjin) de Australia. Hay dos linajes (*Lin*) del *VINO*, pero sólo el *Lin-1* tiene la capacidad de enfermar a los humanos; el *Lin-2* incluye aquellos aislamientos existentes en los ciclos enzooticos en África.<sup>5,6</sup>

Los *Flavivirus* provienen de un ancestro común que comenzó a evolucionar hace cerca de 10,000 años, y rápidamente han ocupado nichos ecológicos nuevos. El *VINO* posee ARN, de cadena única y sentido positivo, formada por 11,000 nucleótidos, envueltos por la nucleocápside, y rodeado por una membrana lipídica, que lleva enclavadas las espículas superficiales de glicoproteína (hemaglutinina), este último antígeno facilita la entrada del virus a la célula hospedadora, y es el responsable del neurotropismo tan característico, aunque en los modelos experimentales se ha observado grados diversos de neurovirulencia de los aislamientos virales.<sup>3,9</sup>

## Ecología

El *VINO* se mantiene y se amplifica dentro del ciclo mosquitos-aves paserinas, en las regiones templadas comienza en la primavera y termina al finalizar el verano, cuando los mosquitos ornitófilos del género *Culex* cesan de picar (diapausia); sin embargo, otras especies de mosquitos sirven como "puente vectorial" al picar a los humanos, equinos y pájaros, durante el verano tardío. No se sabe todavía, si los casos humanos sean transmitidos por otras especies de mosquitos como *Aedes*, *Anopheles* y *Ochlerotatus*.<sup>7,8</sup> En Estados Unidos se ha demostrado la infección en 146 especies de aves y 20 especies de mosquitos, pero *Culex pipiens* parecería ser el vector principal del ciclo enzootico.<sup>9</sup>

En Israel, Estados Unidos de Norteamérica y Canadá se ha reportado mortalidad de aves significativa, habiéndose observado en 100% de los cuervos americanos (*Corvus brachyrhynchos*) atacados (figura 2). Los gorriones domésticos *Passer domesticus*, además de los mirlos, curracos, grajos y otras aves migrantes son infectados frecuentemente durante las epizootias, estos pájaros se consideran hospederos-amplificadores.<sup>4</sup>

El *VINO* ha sido aislado de las heces y secreciones orales de las aves, y en el laboratorio se ha reproducido el contagio pájaro-pájaro, aunque las aves pueden infectarse al comerse los mosquitos, a otros pájaros o roedores, la importancia de la transmisión oral, en la naturaleza, es desconocida.<sup>4</sup>

## Epidemiología

El *VINO* se aisló primeramente en una persona residente en el Distrito Nilo-Occidental de Uganda, aunque tiene una distribución geográfica muy amplia en África, Oriente Medio, Rusia, Sureste Asiático y Australia.<sup>9,10</sup> De 1937 a 1990, hubo brotes epidémicos, con síndrome febril moderado, en Israel y África, sin embargo, las epidemias de 1996 en Rumania; 1999 en Rusia; 2000 en Israel y 2002 en Estados Unidos de Norteamérica produjeron

miles de casos humanos afectados por síndromes neurológicos diversos,<sup>11</sup> probablemente debidos a la aparición de una cepa nueva del *VINO* más virulenta, y potencialmente mortífera.<sup>3,4,9-11</sup> En el *cuadro I* se resumen las epidemias registradas en el periodo de 1957 a 2002.

En Nueva York se notificaron 62 casos en 1999, 21 en el 2000 y 66 en el 2001, pero cuando el virus llegó a las poblaciones circunvecinas de los ríos Mississippi y Ohio, resultó en más de 4,000 casos notificados en el 2002,<sup>12</sup> debo anotar, que la distribución geográfica del brote fue semejante a la observada en la epidemia de la encefalitis de San Louis de 1975.<sup>13</sup> En Canadá, el *VINO* fue encontrado en los pájaros de Ontario en el 2001, y al año siguiente, la epizootia abarcó cinco provincias y hubo 400 casos humanos registrados en Ontario y Québec.<sup>13</sup>

En Norteamérica, 85% de las infecciones humanas ocurrieron entre agosto y septiembre, pero los casos humanos se reportaron de mayo a diciembre.<sup>4,6,12</sup>

8

## Los mecanismos de transmisión

Hasta el 2002, los epidemiólogos reconocieron varios modos del contagio: a) Por picadura de mosquitos infectados,<sup>4</sup> b) Una embarazada infectada en el segundo trimestre, hizo la transmisión transplacentaria al feto, quien al término desarrolló coriorretinitis, daño neurológico grave, y presencia de IgM tanto en el suero como en el líquido cefalorraquídeo, positivos en ambos para el *VINO*,<sup>14</sup> c) Probablemente hubo transmisión a través de la leche materna, cuando una madre lactante se contaminó por transfusión de sangre, el ARN del *VINO* fue demostrado en la leche materna, el bebé permaneció asintomático pero desarrolló anticuerpos IgM contra el *VINO*,<sup>15</sup> d) Se reconocieron dos casos ocupacionales en laboratoristas, por inoculación percutánea accidental.<sup>16</sup>

El *VINO* fue transmitido a cuatro personas, receptoras de órganos procedentes de un solo donador, quien fue infectado por la transfusión de san-

gre contaminada con *VINO*-1, el día anterior de haberse recogido los órganos infectados.<sup>17</sup> En otra investigación, se confirmó el contagio de 23 personas quienes recibieron paquetes de plaquetas o de eritrocitos, o plasma fresco. El riesgo relativo de transmisión por sangre o derivados transfundidos se ha estimado alrededor de 21 por 10,000 donadores, principalmente en el 2002, cuando la epidemia norteamericana alcanzó el pico máximo.<sup>18</sup>

## Cuadro clínico

Adviértase que la mayoría de los infectados fueron asintomáticos.<sup>4</sup> En los estudios serológicos se demostró que la tasa de infección según grupos etarios fue semejante, sin embargo, la gravedad del cuadro clínico se incrementó en paralelo a la edad.<sup>1,19,20</sup> El periodo de incubación observado ha variado de dos a 14 días, pero en los receptores de órganos se prolongó hasta 21 días.<sup>4,6</sup>

El síndrome febril por *VINO* generalmente duró de tres a seis días, el inicio fue brusco y se acompañó de anorexia, náusea, vómito, dolor retroorbital, cefalea, mialgias, artralgias, linfadenopatía y exantema macular, máculo-papular o morbiliforme generalizado, presente en el 50 por ciento de los niños atacados,<sup>6,4,21-23</sup> además de rinorrea, tos y dolor de garganta; pero la asociación del *VINO* con los síntomas respiratorios no ha sido comprobada en otros estudios. En un brote, la quinta parte de los afectados tenían hepatomegalia y 10% esplenomegalia.<sup>24</sup> En el estudio seroepidemiológico realizado en Nueva York, EUA se observó que sólo una de cada 5 personas infectadas tuvieron síndrome febril.<sup>16,20-22</sup> En los estudios epidemiológicos, se confirmó que sólo 1% de los infectados presentaron síndromes neurológicos graves, tales como meningoencefalitis, meningitis, o parálisis flácida aguda (PFA). Más de 90% de los enfermos neurológicos tuvieron fiebre, cefalea, debilidad muscular grave, molestias gastrointestinales, y algunos pacientes mostraban temblores, mioclonus, ataxia, y síndrome de parkinsonismo (rigidez, ines-

tabilidad postural y bradicinecia).<sup>24-26</sup> En el *cuadro II* se resumen los síntomas y signos más frecuentes en la infección aguda por *VINO*.

En los casos de PFA hubo debilidad muscular asimétrica de las extremidades superiores e inferiores, hiporreflexia o arreflexia, disfunción vesical o intestinal, sin anormalidades sensoriales.<sup>27,28</sup> En el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) hubo elevación de las proteínas y pleocitosis, sin alteración de los niveles de glucosa. Se sabe actualmente que el *VINO* genera destrucción de las neuronas motoras del asta anterior, dando un síndrome poliomiélico,<sup>29-31</sup> pero se ha conocido también casos de neuropatía axonal desmielinizante.<sup>32,33</sup>

Otras neuropatías asociadas menos frecuentes en la infección por *VINO* fueron: parálisis de los pares craneales, neuritis óptica<sup>34</sup> y convulsiones. Ocasionalmente se ha descrito coroiditis multifocal,<sup>35,36</sup> miocarditis, pancreatitis y hepatitis fulminante.<sup>4</sup> En el *cuadro III* se presenta una síntesis para los clínicos, de los cuadros neurológicos más frecuentes atribuibles al *VINO*.

La letalidad registrada en pacientes hospitalizados ha variado de 4% a 18%,<sup>1,19,27,37</sup> pero el factor de riesgo más importante fue la edad, por ejemplo, en los mayores de 70 años la letalidad hospitalaria varió de 15% a 29%.<sup>19,37</sup> La encefalitis con debilidad muscular, el estado de coma, y el antecedente de diabetes o de inmunodeficiencia fueron factores de riesgo importantes, asociados a la discapacidad residual y la muerte del enfermo.<sup>1,17,37</sup> En el momento del alta, menos de 50% de los casos hospitalizados regresaron a su nivel de funcionamiento previo, y sólo la tercera parte pudieron caminar sin limitaciones.<sup>4</sup> Los enfermos dados de alta en Louisiana, EUA, al examinarlos después de ocho meses, presentaban parkinsonismo, temblores y anormalidades de la marcha.<sup>26</sup> Vale la pena apuntar que la encefalopatía grave, no necesariamente es de mal pronóstico.<sup>26</sup>

Los enfermos a los que se les dio seguimiento durante un año, después del brote de Nueva York, se quejaban de fatiga, pérdida de la memoria y di-

ficultad para caminar.<sup>38</sup> Aquellos con síndrome poliomiélico tuvieron escasa recuperación.<sup>1,25,29</sup>

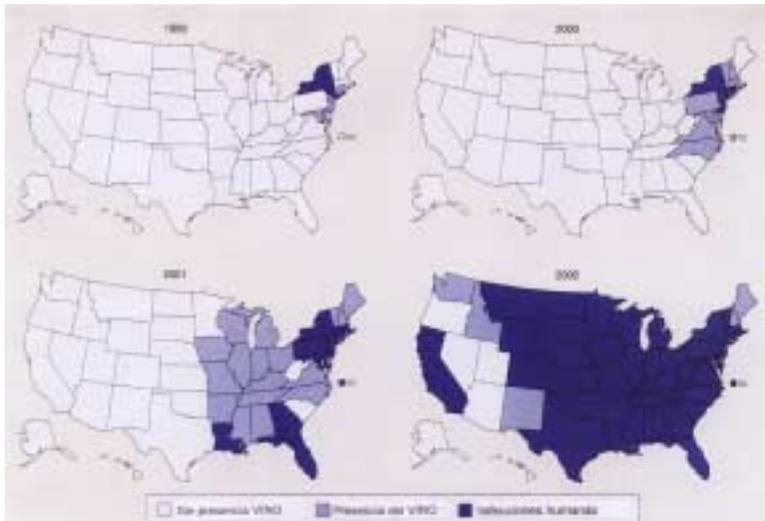
## Patogenia

Después de la picadura del mosquito, el virus se replica en la piel y los ganglios linfáticos regionales, y se genera la viremia primaria con diseminación al sistema reticuloendotelial. En la viremia secundaria hay siembras al sistema nervioso central (SCN).<sup>39</sup> En personas aparentemente sanas, el *VINO* ha sido aislado en muestras de suero tomadas varios días antes del inicio de los síntomas, pero la viremia desapareció rápidamente al haberse elevado los títulos séricos de IgM e IgG neutralizantes del *VINO*,<sup>6</sup> se ha descrito también la viremia sin enfermedad subsecuente.<sup>17</sup> Los enfermos inmunodeficientes suelen tener viremia prolongada hasta por 31 días, después de la primoinfección, explicable por la tardanza en la síntesis de IgM.<sup>4,10</sup>

En el laboratorio se ha demostrado que algunas de las cepas del *VINO* son más neurovirulentas que otras.<sup>40</sup> En los más viejos, la neuroinfección se explicaría por el envejecimiento del sistema inmune o por cambio en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Los estudios en ratones de laboratorio y en los humanos han señalado el papel protector de los anticuerpos formados tempranamente, como modo de limitar la infección.<sup>16,41,42</sup> Tres de cuatro enfermos contagiados por trasplante de órganos tuvieron meningoencefalitis, esta observación, demostró la mayor susceptibilidad de quienes reciben medicamentos inmunosupresores, y deberían ser considerados personas de riesgo alto, del mismo modo que los receptores de sangre o derivados por transfusión, quienes sufrieron neuroinfecciones padecían de leucemias-linfomas o habían recibido trasplantes de médula ósea.<sup>17</sup>

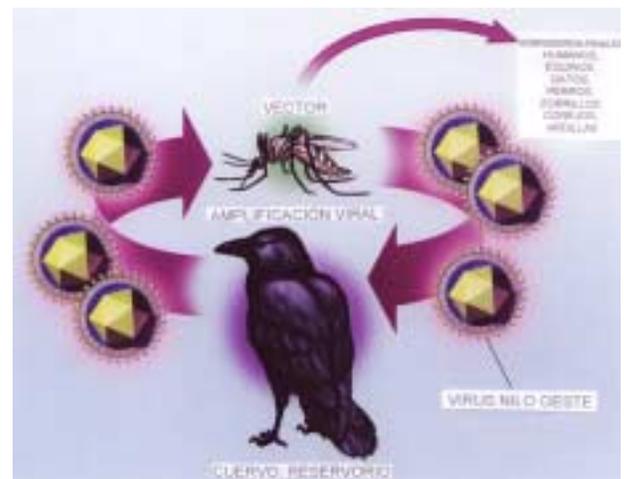
En los estudios neuropatológicos *postmortem*, se ha descrito la existencia de infiltrados perivasculares y lesiones micronodulares de microglia (*figuras 3 y 4*).<sup>40</sup> El *VINO* ataca y lesiona los ganglios basales, el tálamo y el puente de Varolio, dato que

Propagación enzootica del virus del nilooccidental (VINO) en Norteamérica. 1999-mayo 2003.

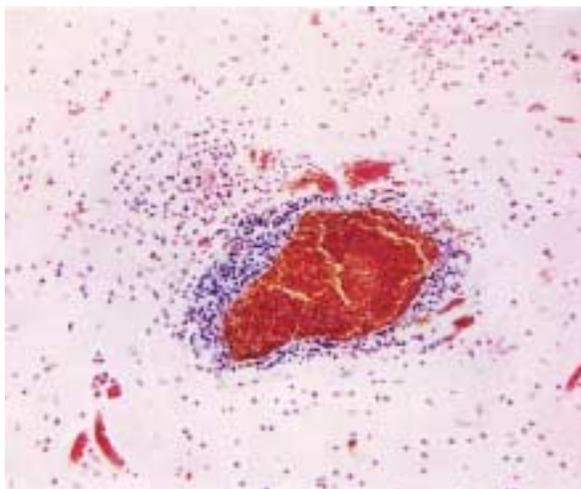


**Figura 1.** El gran brote causado por el virus Nilo-Oeste comenzó en Nueva York, 1999; después de dos años la epizootia se propagó por los estados del Este-Atlántico, pero en el 2002 había cruzado toda Norteamérica, atacó Canadá e incluso llegó a la frontera norte de México. (Datos del Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, Mayo 2003).

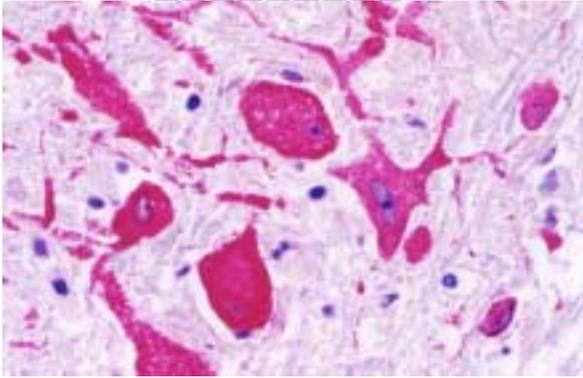
**Figura 2.** El virus Nilo-Oeste tiene su reservorio natural en los gorriones domésticos y otras aves paserinas, pero mata a los cuervos. El vector más importante es el mosquito ornitofílico *Culex pipiens*. Otras especies de mosquitos acarrean el virus y lo transmiten al hombre, los equinos y los mamíferos silvestres.



10

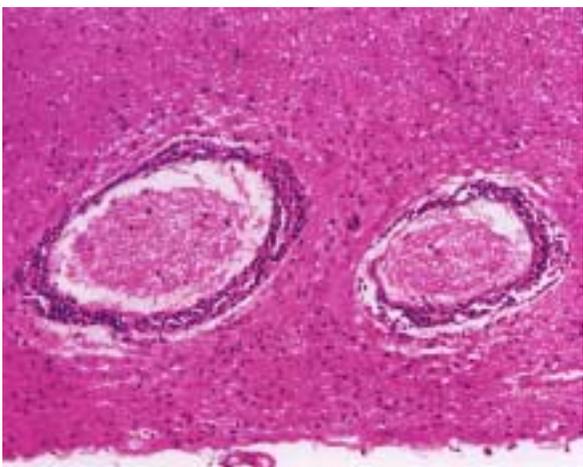
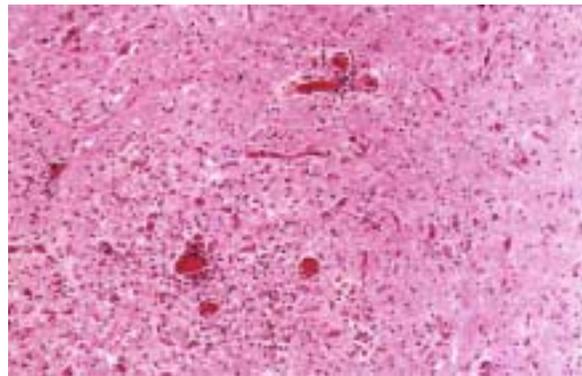


**Figura 3.** Corte histopatológico del tálamo. En el centro de la preparación se ve un vaso congestivo, rodeado por un infiltrado inflamatorio mononuclear con predominio de linfocitos. Se observaron focos de microglia agrupada y edema cerebral (x 125). Cortesía del Dr. B. A. Sampson.

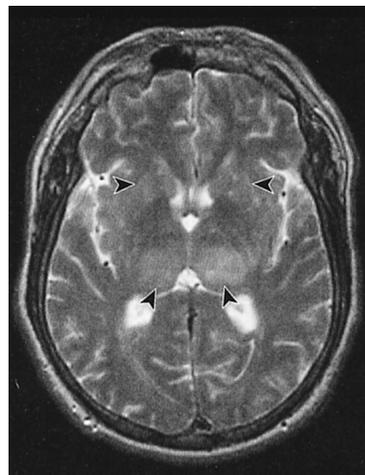


**Figura 4.** Corte de los ganglios basales en un paciente con encefalitis aguda por *VNO*. Con la tinción de inmunohistoquímica se demuestran las neuronas teñidas de rojo carmín (presencia del antígeno viral positiva), x 1 000. Cortesía de la Dra. M. Iwamoto.

**Figura 5.** Corte histopatológico de un paciente de 69 años con síndrome de parálisis flácida aguda. En el asta anterior de la médula espinal se confirmó la destrucción de las neuronas motoras, edema intenso e infiltrado mononuclear discreto (síndrome poliomiélitico x *VNO*). Tinción HE x 300. Cortesía del Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia.



**Figura 6.** Corte histológico del núcleo estriado. Se observó un infiltrado linfocitario, que ocupaba los espacios de Virchow-Robins, formando "manguitos perivasculares característicos". Tinción HE x 125. Cortesía del Dr. B. A. Sampson.



**Figura 7.** Resonancia magnética axial de un enfermo con encefalitis por *VNO*. La imagen del cerebro mostró incremento del contraste y radiolucencia del tálamo posterior (2 flechas inferiores), y puntos focales del núcleo estriado (2 flechas superiores). Cortesía del Dr. J. Sejvar del CDC, Atlanta, Georgia, EUA.

**Cuadro I.** Brotes epidémicos causados por el virus del Nilo Occidental, 1957 a 2000.

País y años del brote	Número de casos		Casos confirmados virológicamente	Defunciones	Observaciones
	sospechosos/ investigados				
Israel, 1957	419	247	180	4	Hubo doce casos de encefalitis.
Sudáfrica, 1974	18,000	558	307	0	La letalidad fue baja.
Camargue, Francia 1962 a 1966	—	—	14	1	Muchos equinos fueron atacados.
Argelia, 1994	50	18	17	8	—
Rumania, 1996	835	509	393	17	El brote se repitió en 1997-99.
Túnez, 1997	173	129	111	8	—
Congo, 1998	35	35	23	0	En militares recién llegados.
Nueva York, EUA, 1999	719	719	62	7	Se inició en el Barrio de Queens.
Volgogrado, Rusia, 1999	826	318	183	40	—
Israel, 2000	—	—	233	33	91 casos no-hospitalizados.
EUA, 2000	—	—	85	24	—
EUA, 2002	—	—	4156	284	Hubo muchos casos de encefalitis y algunos de parálisis flácida.

Fuente: cortesía de Solomon T (cita 9).

**Cuadro II.** Síntomas y signos encontrados en pacientes hospitalizados, infectados por el virus Nilo-Oeste.

Síntomas	Localidad del estudio		
	Estado de Nueva York 1999 (n = 59)	Rumania 1996 (n = 393)	Israel 2000 (n = 233)
Fiebre	90	91	98
Debilidad muscular	56	—	—
Náusea	53	—	—
Vómito	51	53	31
Cefalea	47	77	58
Cambio del estado mental	46	34+	40+
Diarrea	27	—	19
Exantema	19	—	21
Tos	19	—	—
Rigidez del cuello	19	57	29
Mialgias	17	—	15
Artralgias	15	—	—
Linfadenopatías	2	—	10

+ Reportado como estado confusional y desorientación temporoespacial.

Fuente: Petersen LR (cita 4), con licencia del Autor.

**Cuadro III.** Criterios diagnósticos en las neuroinfecciones causadas por el virus del Nilo-Oeste.

**A. Meningitis.** Rigidez de la nuca, signos de Kerning-Brudzinski positivos, fotofobia y fonofobia. La evidencia clínica de infección aguda incluyó uno o más de los siguientes: fiebre  $>38^{\circ}\text{C}$ , o hipotermia  $<35^{\circ}\text{C}$ , LCR con pleocitosis  $>5$  leucocitos/ $\text{mm}^3$ , proteínas  $>45$  mg/dL, leucocitosis  $>10,000/\text{mm}^3$ . Neuroimagen consistente con inflamación meníngea aguda.

**B. Encefalitis.** Alteración del nivel de conciencia, letargia, confusión mental, cambios de personalidad  $>24$  hrs. Datos de meninismo (véase A). Electroencefalograma consistente con encefalitis difusa y convulsiones.

**C. Parálisis flácida aguda.** Debilidad acentuada de las extremidades y progresión rápida en 48 hrs., más 2 de los siguientes: parálisis asimétrica, arreflexia/hiporreflexia del miembro afectado, ausencia de dolor, parestesia de extremidad atacada. LCR  $>5$  leucocitos/ $\text{mm}^3$ , proteínas  $>45$  mg/dL. Imagenología con daño selectivo de la sustancia gris del asta anterior de la médula espinal.

Fuente: modificado de la cita 26, con licencia de los autores.

podría explicar el parkinsonismo y los temblores.<sup>40</sup> También se demostró, la capacidad del *VINO* para producir neuronolisis del asta anterior y gliosis, además de neuronofagia, y linfocitosis perivasculares, registrado en un enfermo con parálisis flácida aguda (síndrome poliomiélico)<sup>41</sup> (figura 5).

## La confirmación diagnóstica

En la biometría hemática la mitad de los pacientes tuvieron leucocitosis y 15% manifestaron leucopenia.<sup>1,42</sup> En el examen del LCR de aquellos con meningoencefalitis hubo aumento moderado de los linfocitos y de las proteínas, sin alteraciones de la glucorraquia.

La tomografía computada no ha sido útil para estudiar la neurovirosis aguda,<sup>1</sup> pero con la resonancia magnética se ha podido encontrar lesiones focales del puente, los ganglios basales y el tálamo, y "reforzamiento" de las leptomeninges y del área periventricular, o de ambos.<sup>4,9,26</sup>

En los laboratorios clínicos el diagnóstico se confirma por la demostración de la IgM en el suero o el LCR, por el método enzimático de captura-inmunoabsorción (MAC-ELISA).<sup>42</sup> La IgM no cruza la barrera hematoencefálica, su presencia en el LCR es diagnóstica de neuroinfección, 90 % de los enfermos con meningoencefalitis tenían la IgM en la muestra del LCR, tomado durante los primeros ocho días del inicio de los síntomas. La notificación rápida y oportuna al epidemiólogo, permitirá iniciar las actividades de control de los mosquitos, y la educación de la población expuesta al virus. Aquellos enfermos que ya padecieron del dengue o de la encefalitis de San Louis, pueden dar un título de IgM positivo falso, dado que estos dos virus comparten antígenos comunes con el *VINO*, en tales casos, se debe efectuar la técnica de neutralización por reducción de placas, método más costoso y tardado. Adviértase que la IgM sérica puede persistir en el suero hasta por 500 días, pero el incremento diferencial del título de anticuerpos séricos al cuádruple, entre la muestra

de fase aguda y la convalecencia, se considera confirmatorio de la infección aguda.<sup>43</sup>

Se conocen técnicas para aislar y teñir el virus en los tejidos dañados, amplificar los ácidos nucleicos, o identificar ciertos antígenos, la reacción de polimerasa en cadena es cara, y se halla limitada a los laboratorios de salud pública de referencia, pero podría aplicarse en aquellos pacientes inmunocomprometidos, que suelen tener una respuesta inmunológica pobre o tardía.<sup>44,45</sup> El estudio neuropatológico permite efectuar el diagnóstico de encefalitis (figura 6).

## Prevención y tratamiento

La principal medida de profilaxis es capacitar a los médicos, los laboratoristas clínicos y el personal sanitario, y educar a la población en riesgo, sin demora.<sup>4</sup> Vale la pena enfatizar el papel de los mosquitos vectores, recomendar el uso de mosquiteros protectores "en velo de novia", particularmente útiles en los viejecitos y pacientes inmunodeficientes. Facilitar el drenaje del agua encharcada para eliminar los criaderos de mosquitos, y en caso de brotes, se podrían aplicar los insecticidas piretroides.<sup>46,47</sup> A nivel personal, podría aplicarse repelentes a base de dietiltoluamida o de permetrin. Para los caballos existe la vacuna inactivada específica, pero el inmunógeno para uso humano está todavía en fase experimental temprana, y no se dispondrá de tal recurso en los próximos años.<sup>48</sup> No hay estudios clínicos controlados que avalen la indicación terapéutica de la ribavirina, el interferón, los esteroides, los agentes osmoprotectores o los medicamentos anticonvulsivos, pero en un estudio pequeño se observó que la inmunoglobulina humana, obtenida en Israel, protegió a los ratones y a los humanos, al administrarla tempranamente.<sup>49,50</sup> La vigilancia epidemiológica activa con apoyo del laboratorio, la observación de los animales y de las poblaciones "centinelas", con la movilización rápida de los recursos disponibles para la prevención, son las me-

jores opciones para disminuir el impacto negativo de las epidemias.<sup>4,49-50</sup>

## Discusión

La rápida dispersión del *VINO* en Norteamérica es un acontecimiento fascinador pero muy preocupante. A partir del foco inicial en Nueva York, después de cuatro años fueron atacadas miles de personas en 39 estados de la Unión Americana, el Distrito de Columbia, y cinco provincias de Canadá. En el verano de 2004, seguramente atacará el norte de México,<sup>51</sup> frontera tenue contra la mortífera epidemia. Es conveniente y necesario prepararse para lo peor e inevitable: la estructura sanitaria pobre del país y la mala situación económica facilitarán el contagio y los graves daños causados por el *VINO*. Es importante educar a la gente, enseñarles a mantenerse vigilantes de las aves enfermas, los cuervos muertos sin causa aparente, los caballos parálisis y las personas mayores con encefalitis o síndromes de parálisis flácida aguda, y debe proveerse el recurso mínimo de laboratorio para la titulación de IgM-ELISA, como medio accesible y costeable de confirmar los diagnósticos. El trabajo en equipo de clínicos, epidemiólogos y laboratoristas, es la única y mejor opción frente a la epidemia amenazante.

La investigación neurológica prospectiva de los pacientes afectados, permitió confirmar la importancia del síndrome febril, acompañado de cefalea, astenia y mialgias. Fueron muy frecuentes las disquinecias, particularmente los temblores estáticos y los cinéticos, el parkinsonismo y el mioclono, además de los cambios de personalidad como irritabilidad, confusión mental, desorientación, y el coma de los más graves (media de 11 en la escala de los comas de Glasgow, en un rango de 4 a 15). En los casos de parálisis flácida aguda, hubo daño difuso de las neuronas motoras del asta anterior, neuronofagia y linfocitosis, tales enfermos tuvieron muy poca recuperación funcional. En la resonancia magnética, se demostraron lesiones focales bilaterales del tálamo, los ganglios basales y la sustancia negra (*figura 7*), com-

patibles con el hallazgo de las disquinecias.<sup>26,31</sup> En los estudios neuropatológicos de inmunotinción viral, se observó la presencia de los antígenos del *VINO* en el núcleo y citoplasma de las neuronas atacadas, esto es, la cepa *Lin-1* de Norteamérica debe considerarse neurovirulenta para los humanos y potencialmente mortífera.<sup>41</sup> Por tales razones, elaboré este trabajo preliminar ilustrado, espero ayude a difundir los conocimientos básicos del *VINO*, parásito multifacético y misterioso, que ha generado la más grande epidemia de encefalitis registrada en Norteamérica. Queda mucho por aprender y el *VINO* guarda todavía muchas sorpresas: el reto es poder enfrentarlo exitosamente, al hacer uso de la mejor evidencia científica disponible.

## Agradecimientos

Este trabajo fue posible gracias al apoyo generosos de los Drs. K. L. Tyler y T. P. Monath, expertos reconocidos en el estudio y la investigación de los arbovirus. El Dr. B. A. Sampson de Nueva York, y la Dra. M. Iwamoto de Atlanta, Georgia me facilitaron el material de los estudios neuropatológicos y de tinción inmunohistoquímica del *VINO* con los anticuerpos monoclonales específicos.

## Referencias

1. Nash D, Mostashari F, Fine A. The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *N Engl J Med* 2000; 344: 1807-1814.
2. Tyler KL. West Nile Virus Encephalitis in America. *N Engl J Med* 2001; 344: 1858-1859.
3. Roehring JT, Layton M, Smith P, Campbell GL, Nasci R, Lanciotti R. The emergence of West Nile in North America: ecology, epidemiology, and surveillance. *Curr Top Microbiol Immunol* 2002; 267: 223-240.
4. Petersen LR, Marfin AA. West Nile virus: a primer for the clinician. *Ann Intern Med* 2002; 137: 173-179.
5. Mackenzie JS, Barret AD, Deubel V eds. Current topics in microbiology and immunology: *Japanese encephalitis and West Nile virus infections*. Berlin: Springer-Verlag, 2002.
6. Campbell GL, Marfin AA, Lanciotti RS, Gubler DJ. West Nile virus. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 519-529.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Provisional surveillance summary of the West Nile virus epidemic —United States, January-November 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51: 1129-1133.

8. Komar N, Langevin S, Hinten S. Experimental infection on North American birds with the New York 1999 strain of West Nile virus. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 311-322.
9. Solomon T, Ooi MH, Beasley DW, Mallewa M. West Nile encephalitis. *BMJ* 2003; 326: 865-869.
10. Campbell G, Marfin A, Lanciotti R, Gubler D. West Nile virus. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 519-529.
11. Hirsch MS, Werner B. Case 17-2003: A 38-Year-Old Woman with Fever, Headache and Confusion. *N Engl J Med* 2003; 348: 2238-2247.
12. Monath TP. Epidemiology. In: Monath TP ed. *St. Louis Encephalitis*. Washington, DC: American Public Health Association; 1980: 239-312.
13. Drobot MA, Lindsay R, Barker IK. West Nile virus surveillance and diagnostics: a Canadian perspective. *Can J Infect Dis* 2003; 14: 105-114.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Intrauterine West Nile virus infection—New York, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51: 1135-1136.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Possible West Nile virus transmission to an infant through breast feeding—Michigan, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51: 877-878.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory-acquired West Nile virus infections—United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51: 1133-1135.
17. Iwamoto M, Jernigan DB, Guasch A. Transmission of West Nile virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med* 2003; 348: 2196-2203.
18. Pealer LN, Marfin AA, Petersen LR, Lanciotti RS, Page PL, Stramer SL et al. Transmission of West Nile virus through Blood Transfusion in the United States in 2002. *N Engl J Med* 2003; 349: 1236-1245.
19. Tsai TF, Popovici F, Cernescu C, Campbell GL, Nedelcu NI. West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania. *Lancet* 1998; 352: 767-771.
20. Mostashari F, Bunning ML, Kitsutani PT. Epidemic West Nile encephalitis, New York, 1999: results of a household-based seroepidemiological survey. *Lancet* 2001; 358: 261-264.
21. Marberg K, Goldblum N, Sterk VV, Jasinka-Klinberg W, Klinberg MA. The natural history of West Nile fever, I: clinical observations during an epidemic in Israel. *Am J Hygiene* 1956; 64: 259-269.
22. Hubálek Z. Comparative symptomatology of West Nile fever. *Lancet* 2001; 358: 254-255.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Serosurveys for West Nile virus infection—New York and Connecticut Counties, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50: 31-39.
24. Hubálek Z, Halouzka J, Juricová Z. West Nile fever in Czechland. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 594-595.
25. Ceasu E, Ersoiu S, Calistru P. Clinical manifestations in the West Nile virus outbreak. *Rom J Virol* 1997; 48: 3-11.
26. Sejvar JJ, Haddad MB, Tierney BC. Neurologic manifestations and outcome of West Nile virus infection. *JAMA* 2003; 290: 511-515.
27. Asnis DS, Conetta R, Teixeira AA, Waldman G, Sampson BA. The West Nile virus outbreak of 1999 in New York: the Flushing Hospital experience. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 413-418.
28. Ahmed S, Libman R, Wesson K, Ahmed F, Einberg K. Guillain-Barré syndrome: an unusual presentation of West Nile virus infection. *Neurology* 2000; 55: 144-146.
29. Leis AA, Stokic DS, Polk JL, Dostrow V, Winkelman M. A poliomyelitis-like syndrome associated from West Nile virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1279-1280.
30. Glass JD, Samuels O, Rich MM. Poliomyelitis due to West Nile virus. *N Engl J Med* 2002; 347: 1280-1281.
31. Sejvar JJ, Leis AA, Stokic DS, Van Gerpen JA. Acute flaccid paralysis and West Nile virus infection. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 788-793.
32. Ohry A, Karpin H, Yoeli D, Lazari A, Lerman Y. West Nile virus infection. *Spinal Cord* 2001; 39: 662-663.
33. Kelley TW, Prayson RA, Isada CM. Spinal cord disease in West Nile virus infection. *N Engl J Med* 2003; 348: 564-565.
34. Gilad R, Lampl Y, Sadeh M, Paul M, Dan M. Optic neuritis complicating West Nile virus meningitis in a young adult. *Infection* 2003; 31: 55-56.
35. Vandenberg S, Shaikh S, Capone A, Williams GA. Multifocal choroiditis associated with West Nile virus encephalitis. *Retina* 2003; 23: 97-99.
36. Bains HS, Jampol LM, Caughron MC, Parnell JR. Vitritis and chorioretinitis in a patient with West Nile virus infection. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 205-207.
37. Lanciotti RS, Kerst AJ, Nasci RS. Rapid detection of West Nile virus from human clinical, field collected mosquitoes, and avian samples by Taq. Man reverse transcriptase-PCR assay. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 4066-4071.
38. *New York City Department of Health: West Nile Virus Surveillance and Control: An Update for Healthcare Providers in New York City*. New York, NY: City Health Information; 2001.
39. Deubel V, Fiette L, Gounon P. Variations in biological features of West Nile viruses. *Ann NY Acad Sci* 2001; 951: 195-206.
40. Beasley DW, Li L, Suderman MT, Barret AD. West Nile virus strains differ in mouse neurovirulence and binding to mouse or human brain membrane receptor preparations. *Virology* 2002; 296: 17-23.
41. Sampson BA, Armbrustmacher V. West Nile encephalitis: the neuropathology of four fatalities. *Ann NY Acad Sci* 2001; 951: 172-178.
42. Diamond MS, Shrestha B, Marri A, Mahan D, Engle M. B cells and antibody play critical roles in the immediate defense of disseminated infection by West Nile encephalitis virus. *J Virol* 2003; 77: 2578-2586.
43. Roehrig JT, Nash D, Maldin B. Persistence of virus-reactive serum immunoglobulin M, antibody in confirmed West Nile virus encephalitis cases. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 376-379.
44. Shieh W, Guarner J, Layton M. The role of pathology in an investigation of an outbreak of West Nile encephalitis in New York, 1999. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 370-372.
45. De Biasi RI, Tyler KL. Polymerase Chain Reaction in the Diagnosis and Management of Central Nervous System Infections. *Arch Neurol* 1999; 56: 1215-1219.
46. Fradin MS. Mosquitoes and Mosquito Repellents: a Clinician's Guide. *Ann Intern Med* 1998; 128: 931-940.
47. Fradin MS, Day JF. Comparative efficacy of insect repellent against mosquito bites. *N Engl J Med* 2002; 347: 13-18.
48. Arroyo J, Miller C, Catalan J. *Safety and efficacy of chimeric-attenuated yellow fever/West Nile virus live vaccine*. In: Program and abstract 42d Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, Calif., Septiembre 27-30, 2002. Washington DC: American Society for Microbiology, 2002. abstract.
49. Ben-Nathan D, Lusting Shlomo, Tam G, Robinson S, Segal S, Rager-Zisman B. Prophylactic and Therapeutic Efficacy of Human Intravenous Immunoglobulin in Treating West Nile Virus in Mice. *JID* 2003; 188: 5-12.
50. Agrawal AG, Petersen LR. Human Immunoglobulin as a Treatment for West Nile Virus Infection. *J Infect Dis* 2003; 188: 1-4.
51. *Dirección General de Epidemiología. Vigilancia Epidemiológica Semana 46, México DF: Secretaría de Salud, 2003; 20: 25.*