

ARTÍCULO DE REVISIÓN

El virus del Oeste del Nilo: una realidad en MéxicoIldefonso Téllez,^{a,b*} Oscar Calderón,^a Carlos Franco-Paredes^{b,c} y Carlos del Río^b^aDepartamento de Medicina Interna, Hospital Ángeles Lomas, México D.F., México^bDepartamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Universidad de Emory, Atlanta, GA., EUA^cHospital Infantil de México "Federico Gómez", México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 28 de julio de 2006

Aceptado: 04 de agosto de 2006

RESUMEN

El virus del Oeste del Nilo (VON) es un virus ARN perteneciente a la familia Flaviviridae del género Flavivirus que causa infección en aves, equinos y humanos. La infección por VON es transmitida por el mosquito Culex sp. El ciclo de vida del virus incluye a los mosquitos como vectores y a las aves como huéspedes naturales. El virus mantiene un ciclo de transmisión mosquito–ave-mosquito. Los seres humanos son huéspedes accidentales.

Se han reportado epidemias en Rumania, Nueva York e Israel. Mediante el programa de vigilancia epidemiológica en nuestro país, se han reportado 90 muestras positivas en 1,223 casos estudiados en aves hasta el 15 de Septiembre del 2005.

La enfermedad por el VON se presenta con fiebre, malestar general, anorexia, náusea, vómito, cefalea, mialgia, erupción cutánea y linfadenopatía. La principal entidad clínica descrita es la encefalitis y la parálisis flácida. A mayor edad, es mayor el riesgo de enfermedad neurológica y muerte.

Los métodos diagnósticos incluyen determinación de anticuerpos IgM e IgG en suero y/o líquido cerebroespinal.

No existe tratamiento antiviral para la infección por VON. Algunas terapias que se han utilizado incluyen interferón α2b e inmunoglobulina específica contra VON. La prevención juega un papel crucial.

Palabras clave:

Virus del Oeste del Nilo, encefalitis, líquido cefalorraquídeo, resonancia magnética, inmunoglobulina, reacción en cadena de la polimerasa

SUMMARY

West Nile virus (WNV) is a RNA virus of the Flaviridae, genus flavivirus family. It is a neuropathogenic virus causing disease in birds, horses and humans. WNV is transmitted by the vector mosquito Culex sp. The virus life's cycle includes mosquitoes as vectors and birds as natural hosts. Humans are accidental hosts.

Since the introduction of the Epidemiological Surveillance Program at the Ministry of Health, we have documented 90 positive test results among birds out of 1,223 cases studied in Mexico as of September 15, 2005.

The incubation period in humans after a mosquito bite ranges from 3 to 14 days. Disease is characterized by early onset fever, general malaise, decreased appetite, nausea, vomiting, headaches, myalgias, enlarged lymph nodes and rash. Neurological manifestations include encephalitis and flaccid paralysis, which are present in less than 1% of subjects infected with WNV. Older patients display more adverse outcomes including death. The diagnosis is made by the determination of specific IgM and IgG antibodies in serum and/or cerebrospinal fluid.

There is no antiviral treatment to date against WNV but interferon ?2b, and WNV specific-immunoglobulin have been used. Prevention is therefore the key to control the infection.

Key words:

West Nile virus, encephalitis, cerebrospinal fluid, magnetic resonance, inmunoglobulin, polimerase chain reaction

Introducción

El virus del Oeste del Nilo (VON) es un virus ARN perteneciente a la familia Flaviviridae del género Flavivirus. Es un neuropatógeno en aves, en caballos y en humanos que se transmite a través de la picadura de un mosquito.¹⁻³

Como la gran mayoría de las infecciones transmitidas por mosquitos, la incidencia de la enfermedad aumenta en el verano y a principios del otoño.³ Las aves son huéspedes naturales y se consideran como huéspedes amplificantes del virus que es mantenido en la naturaleza en un ciclo de transmisión de mosquito–ave–mosquito que involucra a al-

gunas especies del género del mosquito *Culex* sp,⁴⁻⁶ como: *Culex pipiens*, *Culex restuans* y *Culex quinquefasciatus*.^{4,7}

Además de la transmisión por picadura del mosquito *Culex* sp, se han reportado casos en los que el virus ha sido adquirido en laboratorio por inoculación por vía percutánea o por vía aérea.⁸ Hasta el 2002, no se había reportado transmisión de infección humano–humano, ni hombre–vertebrado–hombre.³ En el 2003, se reportó la existencia de transmisión del VON a partir de transfusión sanguínea y a través de trasplante de órganos, por lo que se han modificado las regulaciones en los bancos de sangre en Estados Unidos; las pruebas de tamizaje inicial para donadores potenciales de

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Ildefonso Téllez. Department of Internal Medicine, School of Medicine, Emory University, 49 Jesse Hill Jr. Drive, Atlanta GA 30303 USA. Tel.: (001 404) 778 1645, Fax: (001 404) 778 1602. Correo electrónico: itellez@emory.edu.mx

órganos o sangre deberán incluir una muestra para detección del VON.⁹⁻¹¹ Así mismo, se han reportado casos en los que el virus fue trasmítido durante la lactancia a través de la leche materna por una mujer infectada a su bebé.

El virus del Oeste del Nilo fue aislado de una muestra de sangre de una mujer con fiebre en el distrito oeste del Nilo en Uganda, África en 1937.¹² Desde su aislamiento original, han aparecido brotes en humanos y otros vertebrados como los equinos. El VON puede ser dividido genéticamente en dos linajes:

- El 1WN que se ha aislado en África, India, Europa, Asia y Norte América y que se ha asociado con encefalitis humana.
- El 2WN que se mantiene en un foco enzoótico en África.¹

El reservorio natural del VON son las aves. Se transmite por la picadura de un mosquito infectado con el virus que sirve de vector ya sea a otras aves o a caballos y humanos.

Por sus bases antigenicas y genéticas, el virus se incluye en el serocomplejo de los virus que causan encefalitis en humano tales como el virus de encefalitis Japonesa (VEJ), el virus de encefalitis de San Luis (VESL) y el virus de la encefalitis del Valle de Murray.¹³

El patrón de los brotes de la enfermedad producidos en el Sur de Europa hace pensar que la persistencia de un estado de viremia en las aves migratorias puede también facilitar el desplazamiento y la difusión del virus. En tal caso, el VON está potencialmente apto para causar brotes de enfermedad tanto en regiones cálidas como tropicales del hemisferio Oeste.^{14,15}

Epidemiología

Se han reportado casos en prácticamente todo el mundo incluyendo África, Asia, Australia, Europa y recientemente en América. Desde mediados de los años noventa, han surgido tres tendencias epidemiológicas para el VON, a saber:

1. Un incremento en la frecuencia de brotes en humanos y caballos (Rumania 1996, Marruecos 1996, Turquía 1997, Italia 1998, Rusia, Estados Unidos e Israel 1999).¹⁶⁻²⁰
2. Un incremento en la severidad de la enfermedad en humanos; se confirmaron las siguientes infecciones humanas en brotes recientes: Rumania, 393 casos; Rusia, 942; Estados Unidos, 62 casos en 1999 y 21 en el año 2000; Israel, 2 casos en 1999 y 417 en el año 2000.
3. Altas tasas de mortalidad en aves acompañando brotes en humanos en Israel y Estados Unidos. Los recientes brotes del VON han sido acompañados por una aparente evolución hacia una variante viral nueva.^{1,3}

El hecho de que exista una relación genéticamente estrecha entre los virus aislados en Israel y Nueva York sugiere que el virus fue llevado a América desde Israel. Aun se desconocen de que manera se introdujo pero se especula que pudo haber sido por medio de pájaros infectados, mosquitos, seres humanos u otros huéspedes vertebrados. En la epidemia inicial en humanos que ocurrió en Nueva York en

1999, un hallazgo importante fue el alto número de muertes de aves en un brote epizoótico acompañante, particularmente en cuervos americanos y otros córvidos.¹⁻³

Epidemiología en Canadá y Estados Unidos

Desde su aparición en Estados Unidos en 1999, se han reportado casos de infección por el VON en casi todos los estados de la Unión Americana y se mantiene una activa vigilancia epidemiológica a través de los centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC). En el mes de octubre de 1999, apareció una dramática epidemia de meningoencefalitis en la ciudad de Nueva York que afectó a 62 pacientes, 7 de los cuales murieron. Poco tiempo después, se determinó que el VON era la causa, agente que, hasta ese momento, no había sido descrito en el continente Americano.^{3,21-23} Hasta el 2005 se ha descrito un total de 2,744 casos de enfermedad por el VON en 42 estados de la Unión Americana.²⁴

En el año 2002, se registraron en Canadá los primeros casos de infección en humanos por el VON y, aunque en general se considera que el riesgo de transmisión es bajo, existe una vigilancia epidemiológica constante en todo el país.²⁵ Al 5 de octubre del 2005, se han detectado, en las provincias de Québec, Ontario, Manitoba, Saskatchewan y Alberta, 695 muestras positivas en mosquitos. A la misma fecha, se han encontrado 447 muestras positivas en 3,960 muestras estudiadas (11%) en aves, y 226 casos con 12 muertes en humanos (5%).²⁶

Epidemiología en México

Con la identificación y la dispersión del VON en los EUA desde 1999, el Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica de la Secretaría de Salud de México (SSA) junto con las autoridades de la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación (SAGARPA) de México, iniciaron, a partir del año 2000, actividades de vigilancia epidemiológica específicamente dirigidas para identificar la posible actividad del VON en el país. Como resultado de lo anterior, el día 14 de julio de 2003, a través de la publicación en el Diario Oficial de la Federación, fue oficialmente activado el Dispositivo Nacional de Emergencia en Sanidad Animal (DINESA), declarando: "...la presencia en el territorio nacional del VON, enfermedad exótica, motivo por el cual se pone en operación el DINESA, con el propósito de vigilar, diagnosticar, prevenir y controlar el virus del Oeste del Nilo y disminuir el impacto económico y social que puede causar al país".²

En México, la presencia del virus en humanos, equinos y aves es una realidad y debe considerarse una enfermedad infecciosa emergente.²⁷⁻³⁰ En el año 2002, se realizó un estudio serológico con 441 muestras de suero de equino y se detectaron anticuerpos contra VON en 97 muestras (22%); también se han reportado casos sospechosos en los estados tropicales, particularmente en la región sur de México y también en la frontera con los Estados Unidos de América.^{2,28-32} Ese mismo año, fueron identificados 21 equinos con serología positiva en los Estados de Coahuila y Tamaulipas.³³⁻³⁵ Del año 2003 a la fecha, se han registrado otros 290 casos en aves y equinos

confirmados mediante serología positiva en las dos entidades identificadas en el año anterior y además en otros seis estados de la República Mexicana (Cuadro I).

Se continúan haciendo estudios en diversos estados de la República Mexicana particularmente en los estados de Coahuila, Nuevo León y Yucatán.^{33,36-38}

En población mexicana solo se han hecho estudios con fines de investigación. Actualmente, la infección por el VON se ha agregado a la lista de las encefalitis por arbovirus notificables nacionalmente. Al 17 de Abril del 2006, el Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica de la Secretaría de Salud reporta que se han estudiado 62 muestras en humanos y ninguna tiene serología positiva (Cuadro II).

Estructura molecular

Estructuralmente el VON es una partícula esférica que mide 50 nm de diámetro y que tiene una envoltura de membrana y una parte central densa. Contiene un genoma de ARN positivo de cadena simple dentro de una proteína central C. Las glucoproteínas de la envoltura viral son la glucoproteína E y la glucoproteína M (membrana). La glucoproteína E es la proteína estructural inmunológicamente más importante por ser la hemaglutinina viral y por mediar la unión del virus a la célula hospedera, el reconocimiento de los receptores celulares, la fusión con la membrana celular, la aglutinación de los eritrocitos y la inducción de la respuesta inmunológica de las células B y T del huésped. Finalmente está la glucoproteína M que se encuentra envuelta en una capa bilaminar de lípidos.³⁹

El virus se une a una proteína celular específica y penetra en la célula bajo la forma de vesícula mediante un proceso similar a la endocitosis. Una vez adentro de la célula, se cree que una caída del pH intracelular promueve un cambio conformacional en la proteína E que permite la fusión entre las membranas virales y celulares. Entonces es cuando comienza la translación del material genómico que funciona como ARN mensajero y cuando, a través de varios pasos enzimáticos por degradación proteolítica, se producen 10 proteínas virales maduras: 3 son componentes estructurales y 7 son componentes no-estructurales que intervienen en diversos pasos de la replicación viral.³⁹

La replicación del virus se da en la región perinuclear del retículo endoplásmico rugoso (RER) de la célula huésped donde se produce la traslación de las poliproteínas del virus. Se forman viriones inmaduros en asociación cercana con el RER formando vesículas y estos viriones son transportados por vías secretorias a la membrana celular donde se produce la exocitosis del virus maduro (Cuadro III).³

Cuadro clínico

La gran mayoría de los seres humanos infectados con el VON permanecen en estado asintomático¹ por lo que muchas veces las infecciones no son clínicamente aparentes. El periodo de incubación del VON tiene una duración aproxima-

Cuadro I. Estados de la República Mexicana donde se han reportado casos positivos en aves o equinos al 17 de abril del 2006*

Estado	Equinos	Aves
Michoacán	4	0
Nuevo León	4	0
Oaxaca	0	52
Sinaloa	0	32
Sonora	3	0
Veracruz	10	0

*Sólo este año. Según datos del Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Secretaría de Salud, México.

Cuadro II. Número de muestras estudiadas y número de muestras con serología positiva en México al 17 de abril del 2006*

Especie	Muestras estudiadas	Serología positiva
Aves	100	16
Equinos	124	21
Humanos	62	0

* De acuerdo a datos proporcionados por el Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Secretaría de Salud, México

Cuadro III. Principales proteínas del virus del Oeste del Nilo

Descripción	Función
Proteínas estructurales	
C	Componente básico de la nucleocapside.
PrM	Compuesto por los segmentos pr (que es secretado al medio extracelular) y M que forma parte estructural de los lípidos de la envoltura.
E	Principal proteína de la envoltura viral.
Proteínas no-estructurales	
NS1	Hemaglutinina soluble de membrana.
Ns2a	Trabaja en unión con NS3 como proteasa.
NS3	Proteasa y Polimerasa.
NS5	Polimerasa.

da de 3 a 14 días,² aunque se haya descrito periodos de incubación más prolongados, primordialmente entre pacientes trasplantados.¹ El rango de edad en los individuos afectados oscila de 6 meses a 95 años con una media de 57 años.^{1,3,40}

Las frecuencias registradas de signos y síntomas asociados con la fiebre del VON durante brotes recientes son pobremente definidas porque la vigilancia se ha enfocado en pacientes con enfermedad neurológica. Se puede presentar un pródromo con fiebre, cefalea y otros síntomas inespecíficos que duran pocos días. En brotes tempranos, la enferme-

dad fue descrita como enfermedad febril de aparición reciente que a menudo se ve acompañada de malestar general, anorexia, náusea, vómito, dolor ocular, cefalea, mialgia, erupción cutánea y linfadenopatía. Estos síntomas generalmente presentan una duración de entre 3 a 6 días.¹⁻³ Pueden presentarse síntomas del tracto respiratorio como rinorrea y tos sin que se haya probado una relación causa-efecto. La erupción eritematosa macular, papular o morbiliforme que puede involucrar el cuerpo entero son síntomas comunes en brotes tempranos, pero son reportados con menos frecuencia hoy en día. El espectro de la enfermedad abarca desde un cuadro febril hasta una meningoencefalitis fulminante. Aproximadamente, una de cada 5 personas infectadas desarrolla una enfermedad febril moderada, una de 150 desarrolla meningitis, encefalitis o ambas que son las formas más graves de la enfermedad con alta mortalidad. Sin embargo, solo el 20% de los pacientes infectados con el VON, desarrollan enfermedad clínica y síntomas y de esos sólo la mitad de ellos van al facultativo por fiebre.⁴

La inspección serológica indica que las formas de presentación de la infección por el VON son similares por rangos de edad. Se establece que la frecuencia y la gravedad de la enfermedad se incrementan conforme avanza la edad.¹ Por lo tanto, a mayor edad, mayor es el factor de riesgo de presentar una enfermedad neurológica grave después de la infección; el riesgo aumenta en forma considerable entre personas de 50 años de edad o más. En un estudio realizado en la ciudad de Nueva York durante el brote de 1999, se concluyó que la tasa de infección por millón de habitantes fue 10.4 y hasta 43 en el grupo de personas de 50 a 59 años de edad y en el grupo de personas mayores de 80 años, respectivamente.²

Se ha documentado que el porcentaje de mortalidad en los pacientes hospitalizados fue de 4% en Rumania, 12% en Nueva York, y 14% en Israel. En los pacientes mayores de 70 años la tasa de mortalidad fue de 15% en Rumania y 29% en Israel.^{1,40}

Los signos y síntomas asociados a mayor mortalidad son: debilidad muscular severa y cambios en el nivel de conciencia.⁴

Durante el brote antes mencionado de Nueva York, se encontró que 10% de los pacientes tuvieron parálisis facial completa, muchos de estos pacientes padecieron debilidad muscular severa que se asemejó a un síndrome de Guillain-Barré porque los resultados observados son similares a los de la polineuropatía axonal motora en donde las fibras sensitivas están respetadas.³

A pesar de la gravedad clínica que ha ido en aumento durante los recientes brotes, menos del 1% de los individuos infectados con el VON desarrollaron enfermedad neurológica grave. Las formas severas de enfermedad neurológica incluyen encefalitis, meningitis y parálisis flácida aguda (PFA). En brotes recientes, la meningoencefalitis fue reportada de manera más frecuente que la meningitis. En más del 90% de los pacientes, se ha presentado fiebre, acompañada generalmente de debilidad severa, síntomas gastrointestinales y cefalea. Pueden ocurrir trastornos del movimiento como temblor mioclono y características parkinsonianas como rigidez, inestabilidad postural y bradicinesia. La mayoría de los

casos de PFA asociada a VON se caracteriza por arreflexia o hiporreflexia, disfunción de vejiga y ausencia de dolor o anomalías sensoriales agudas. Este síndrome es muy parecido al que causa el virus de la poliomielitis. Los resultados de muestras de líquido cerebroespinal se caracterizan por presentar una elevación en los niveles de proteínas y pleocitosis. Las descripciones de las otras manifestaciones neurológicas asociadas con infección por VON incluyen anomalías de pares craneales, neuritis óptica, una variedad de manifestaciones oculares incluyendo coroiditis multifocal, vitritis, y coriorretinitis. Se presentan también otras manifestaciones sistémicas como la miocarditis, la pancreatitis y la hepatitis fulminante.¹

Dentro de los signos y síntomas neurológicos más comunes se encuentran cefalea, alteración del nivel de conciencia, y debilidad focal.⁴¹ Otras manifestaciones neurológicas más graves incluyen la meningitis aséptica, meningoencefalitis, parálisis flácida aguda.

Meningitis aséptica

La meningitis del VON usualmente se presenta con cefalea y fiebre junto con dolor de espalda, mialgias, y una erupción cutánea en el 20 al 50% de los casos. En la exploración física los signos meníngeos están ausentes en la mayoría de los casos. Sin embargo, se observa fotofobia en el 19 y el 27% de los casos. La meningitis tiende a ocurrir más en pacientes jóvenes y usualmente se resuelve sin mayores secuelas.^{42,43}

Meningoencefalitis

La meningoencefalitis es el diagnóstico más común en pacientes hospitalizados por VON y ocurre en más del 50% de los casos. Se manifiesta con cambios en el comportamiento y en la personalidad como irritabilidad, confusión o desorientación que pueden evolucionar del estupor hasta un estado de coma, con cambios en el estado mental que persisten por varias semanas. Un nivel reducido de la conciencia y un síntoma general e inespecífico de encefalitis con frecuencia se asocian con otros signos más fácil de localizar como temblores, disfunción bulbar, ataxia o debilidad focal que reflejan daños en áreas más específicas del sistema nervioso central. El examen físico revela usualmente hiperreflexia como debe ser esperado cuando hay daño en las neuronas motoras superiores, a menos que haya mielitis asociada donde la arreflexia se convierte en regla.⁴³⁻⁴⁵

Parálisis flácida aguda

La debilidad focal se desarrolla en la mitad de los pacientes con infección del sistema nervioso central debido al VON, con progresión a una parálisis en alrededor del 35% de los pacientes. En contraste con la cefalea y las alteraciones en el estado mental, síntomas que usualmente se presentan en la fase aguda, la debilidad evoluciona y se desarrolla frecuentemente en la fase subaguda de la enfermedad. La debilidad en miembros es un síndrome de motoneurona inferior con tono flácido, arreflexia o hiperreflexia. La debilidad es típicamente

asimétrica y progresiva rápidamente, alcanzando su clímax alrededor del segundo al octavo día de la presentación de los síntomas. El patrón clínico puede consistir en una cuadriparexia flácida, una paresia asimétrica o una monoparesia. La debilidad abarca típicamente la musculatura proximal y los segmentos superiores de los miembros afectados y provoca una radiculopatía o plexopatía de los miembros superiores.^{42,46}

Aunque la debilidad usualmente se presenta en un contexto de encefalitis, se han reportado casos de debilidad que afectan miembros aislados y que ocurren sin otras características de dolor de cabeza o encefalopatía. Puede ocurrir disfunción de esfínteres así como debilidad de los músculos respiratorios que pueden llevar a requerir el uso de ventilación mecánica prolongada.^{41,42}

Otras manifestaciones neurológicas poco frecuentes incluyen movimientos no coordinados, romboencefalitis y disfunción cerebelar. Los movimientos no coordinados como el parkinsonismo con rigidez, bradiquinesia y cambios en la marcha han sido descritos en un 69% de los casos hospitalizados por VON. El temblor puede ser estático o acinético, asimétrico e incluye las extremidades superiores. La romboencefalitis en asociación con disfunción bulbar y dificultades al tragar puede contribuir a la morbilidad y necesitar una hospitalización prolongada. Se ha sugerido que el daño cerebelar con ataxia troncal se correlaciona con mayor morbilidad y mortalidad. La mayoría de las manifestaciones neurológicas se hacen aparentes días o semanas después de presentarse la enfermedad. La causa más frecuente de muerte por encefalitis por VON es la disfunción neuronal, la falla respiratoria y el edema cerebral.⁴¹

Diagnóstico

El diagnóstico se inicia con un alto índice de sospecha clínica por el antecedente epidemiológico de exposición y picadura de moscos y por los resultados de laboratorio tanto de pruebas serológicas como del examen del LCE. La presencia local de actividad enzootica de VON u de otros casos en seres humanos deben aumentar el índice de sospecha. En adultos mayores, que se presentan con encefalitis o meningitis de origen inexplicable, el diagnóstico diferencial incluye no sólo el VON, sino también otras enfermedades por arbovirus como la encefalitis de San Luis.⁴

En la biometría hemática, se ha observado que la cuenta total de leucocitos se encuentra usualmente en cifras normales o ligeramente elevadas. En el 10 al 15% de los pacientes, ocurre linfocitopenia y leucopenia. También se ha reportado anemia moderada.³ El examen del LCE en pacientes con meningoencefalitis o con PFA presenta pleocitosis con predominio de linfocitos y elevación de proteínas.^{4,29,47}

El método diagnóstico considerado como más eficiente ha sido la detección de anticuerpos IgM en suero o en líquido cerebroespinal. La prueba inmunoenzimática de captura de anticuerpos IgM-ELISA (MAC-ELISA) es considerada como óptima para la detección de IgM, por ser una prueba simple, sensible y aplicable a muestras de suero y de LCE.^{8,9} Los métodos considerados para la detección de virus son la

transcripción inversa en reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR por sus siglas en inglés, reverse transcription polymerase chain reaction), la amplificación basada en la secuencia de ácidos nucleicos (NASBA por sus siglas en inglés, nucleic acid sequence-based amplification) o el cultivo viral.⁴⁸⁻⁵⁰ La presencia de anticuerpo IgM en LCE sugiere infección del sistema nervioso central.^{4,29}

En el Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica de la Secretaría de Salud se llevan a cabo diferentes pruebas de detección del VON en humanos. Estas pruebas incluyen la detección de anticuerpos en suero o líquido cerebroespinal mediante MAC-ELISA, la transcripción inversa en reacción en cadena de la polimerasa en suero, LCE o tejidos y finalmente, aislamiento e identificación viral en muestras de tejidos, suero o sangre.

Es posible aislar el VON y detectar el antígeno viral o el ácido nucleico viral en LCE, tejidos, sangre u otros fluidos corporales. Sin embargo, la baja sensibilidad de dichas pruebas excluye que puedan ser un examen que se aplique en forma rutinaria.

El estudio histopatológico del sistema nervioso central de pacientes que fallecieron por encefalitis causada por el VON muestra infiltrados linfocíticos perivasculares, nódulos gliales y pérdida de las neuronas en el tallo cerebral y en las astas anteriores de la médula espinal.⁵¹

En dicho tejido también ha sido posible mostrar la presencia de antígenos virales mediante inmunohistoquímica, principalmente en aquellos casos que fallecieron en la primera semana de evolución.

Se debe tener cuidado al momento de interpretar los estudios serológicos ya que existe reactividad antigenica cercana con otros flavivirus, por lo que las personas recientemente vacunadas contra la fiebre amarilla y contra la encefalitis japonesa o las personas recientemente infectadas por algún virus de la familia de los flavivirus como el virus del dengue y de la Hepatitis C, los más frecuentes en México, pueden tener resultados falsamente positivos en pruebas de anticuerpos IgM para VON.

Se han descrito últimamente dos nuevos ensayos altamente sensibles, basados en la proteína 5 no estructural y en una forma recombinante de la proteína 5 con cubierta, las cuales permiten distinguir de manera confiable entre las infecciones por VON, por virus del dengue y por VESL, así como diferenciar entre inmunidad por vacunación o por infección natural. Estas pruebas también indican el estado reciente de la infección y pueden reducir el tiempo de la prueba a menos de 3 horas.²⁹

Dentro de las pruebas radiológicas, la Tomografía Axial Computarizada (TAC) puede mostrar datos de inflamación o patología aguda del SNC,³ mientras que la resonancia magnética generalmente muestra las lesiones en el puente, en los ganglios basales y en el tálamo, así como también el engrosamiento de leptomeninges y/o de las áreas paraventriculares, incluso en pacientes con TAC normal.^{4,29} Esto sugiere que la resonancia magnética del cerebro sea quizás el método radiológico de elección en pacientes que presentan sintomatología neurológica y en los que se sospecha infección por el VON.

Tratamiento

No hay tratamiento antiviral establecido para la encefalitis del VON o para cualquier otra infección causada por flavivirus.^{29,52,53} Sin embargo, se han intentado diversos tratamientos en casos de VON que incluyen la ribavirina, el interferón α 2b, la gammaglobulina hiperinmune contra el VON y los corticoesteroides. Hasta la fecha, ningún estudio controlado ha evaluado la eficacia de estos tratamientos u otros de apoyo incluyendo medicamentos anticonvulsivantes y agentes osmóticos.

La ribavirina, un análogo de la guanidina, ha demostrado tener actividad contra virus ADN y ARN *in vitro*. El aumento de concentración de ribavirina inhibe la replicación y citopatogenicidad de VON en las células neuronales *in vitro*.³

El interferón α 2b tiene actividad antiviral contra el VON *in vitro*, pero no hay estudios en modelos animales que prueben su eficacia y por consecuencia su utilidad en humanos.⁵²

La Inmunoglobulina de pacientes previamente infectados con VON ha sido probada y administrada a un pequeño número de pacientes con resultados prometedores y está siendo considerada para futuros ensayos clínicos.⁴³ La terapia con inmunoglobulina para VON por vía intravenosa es biológicamente admisible por su eficacia en otros virus así como la importancia aparente de inmunidad humorar en modelos animales de VON.⁵²

Hoy en día, el tratamiento para la infección de VON es básicamente de soporte. Este tratamiento debe incluir atención a complicaciones como parálisis respiratoria, neumonía por aspiración y convulsiones, cuidados que usualmente requieren del manejo en una unidad de cuidados intensivos.⁴³

Todo paciente con sospecha de meningoencefalitis, especialmente pacientes en edad avanzada, deberá ser hospitalizado para su observación, cuidado y soporte; se deberá también descartar las causas tratables de infección o la condición del SNC como podría ser la encefalitis por virus del Herpes simple.³

Prevención

Debido a la ausencia de terapia específica la prevención es crucial. Se puede resumir en tres acciones: 1) Reducir la población de mosquitos que son los vectores potenciales. Se pueden emplear larvicidas o insecticidas. 2) Utilizar repelentes de mosquitos en zonas de riesgo. El repelente más usado es DEET (N,N-dietil-3-metilbenzamina), pero es necesario que se utilice a una concentración de cuando menos 25%.⁵²⁻⁵⁴ La Academia Americana de Pediatría recomienda el uso de DEET en niños, aunque se ha observado encefalopatía en algunos que han estado expuestos a esta substancia por largo plazo. No se recomienda en menores de 2 meses de edad. Se puede aplicar el repelente en la piel, en la ropa e inclusive en animales domésticos como perros.^{55,56} 3) Hacer una campaña masiva para alertar y educar a la población en las zonas de riesgo sobre los riesgos de contagio y el cuidado de las picaduras de mosquitos, utilizando diversos medios de difusión y con la ayuda de las autoridades sanitarias locales, estatales y federales. La vigilancia epidemiológica de posi-

bles brotes en animales, ya sea en aves o mamíferos deben alertarnos sobre la posibilidad de la introducción de la enfermedad en humanos. Cuando se sospecha un caso o se ha detectado la presencia del virus en la comunidad, se debe de reportar lo más pronto posible al centro de salud más cercano para que empiece el sistema de control de salud pública.⁴ Está ya disponible una vacuna inactiva contra el VON para su uso en caballos, pero no existe aun una vacuna que sea útil en humanos y es probable que dicha vacuna no estará disponible para su uso antes de varios años.⁴⁶

Recomendaciones

Es importante enfatizar que hacen falta estudios detallados en series de casos de meningitis o encefalitis diagnosticadas como virales en las instituciones de salud en México así como estudios serológicos en poblaciones de áreas geográficas de riesgo. A mediados del 2004, se analizaron 3,856 muestras de sangre de los bancos de sangre de 29 de los 31 estados de la República Mexicana con fines de investigación solamente. Solamente 1 muestra de un donador asintomático en Chihuahua fue positiva para VON. Es imperativo que las autoridades de salud hagan una vigilancia epidemiológica continua que incluya los bancos de sangre para detectar posibles casos de VON.⁵⁷

Referencias

1. Petersen LR, Roehrig JT. West Nile Virus: A reemerging global pathogen. *Emerg Infect Dis.* 2001;7:611-614.
2. Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Secretaría de Salud (SSA), México. <http://www.cenave.gob.mx/von/> (página oficial de la Secretaría de Salud dedicada exclusivamente al VON a través del Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Aquí se describe detalladamente la enfermedad, como se presenta, como se previene y la frecuencia de casos en nuestro país actualizada al 2006).
3. Campbell GL, Marfin AA, Lanciotti RS, Gubler DJ. West Nile Virus. *Lancet Infect Dis.* 2002;2:519-529.
4. Reisen WK, Fang Y, Martínez VM. Avian host and mosquito (Diptera: Culicidae) vector competence determine the efficiency of West Nile and St. Louis encephalitis virus transmission. *J Med Entomol.* 2005;42:367-375.
5. Anderson JF, Andreadis TG, Vossbrinck CR, Tirrell S, et al. Isolation of West Nile virus from mosquitoes, crows, and a Cooper's hawk in Connecticut. *Science.* 1999;286:2331-2333.
6. Rappole JH, Derrickson SR, Hubalek Z. Migratory birds and spread of West Nile virus in the western hemisphere. *Emerg Infect Dis.* 2000;6:319-328.
7. Burell MJ, Sardelis MR, Dohm DJ, O'Guinn ML. Potential North American vectors of West Nile virus. *Ann NY Acad Sci.* 2001;951:317-324.
8. Price WH, Thind IS. Protection against West Nile virus induced by previous injection with dengue virus. *Am J Epidemiol.* 1971; 94:596-607.
9. Stramer SL, Fang CT, Foster GA, Wagner AG, et al. West Nile Virus among Blood Donors in the United States, 2003 and 2004. *N Engl J Med* 2005;353:451-459.
10. Pealer LN, Marfin AA, Petersen LR, Lanciotti RS, et al. Transmission of West Nile Virus through Blood Transfusion in the United States in 2002. *N Engl J Med* 2003;349:1236-1245.
11. Iwamoto M, Jernigan DB, Guasch A, Trepka MJ, et al. Transmission of West Nile Virus from an Organ Donor to Four Transplant Recipients. *N Engl J Med* 2003;348:2196-2203.
12. Smithburn JS, Hughes TP, Burke AW, Paul JH. A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. *Am J Trop Med.* 1940;20:471-492.
13. Tesh RB, Travassos da Rosa AP, Guzman H, Araujo TP, et al. Immunization with heterologous flavivirus protective against fatal West Nile encephalitis. *Emerg Infect Dis* 2002;8:245-251.
14. Work TH, Hurlbut HS, Taylor RM. Indigenous wild birds of the Nile Delta as potential West Nile virus circulating reservoirs. *Am J Trop Med Hyg* 1955;4:872-878.

15. Batieha A, Saliba EK, Graham R, Mohareb E, Hijazi Y, Wijeyaratne P. Seroprevalence of West Nile, Rift Valley, and sandfly arboviruses in Hashimish, Jordan. *Emerg Infect Dis*. 2000;6:358-362.
16. Tsai T, Popovici F, Cernescu C, Campbell G, Nedelcu N. West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania. *Lancet*. 1998;352:767-771.
17. Chowers MY, Lang R, Nassar F, Ben-David D, Giladi M, Rubinshtain E, et al. Clinical characteristics of the West Nile Fever outbreak, Israel 2000. *Emerg Infect Dis*. 2001;7:658-678.
18. Weiss D, Carr D, Kellachan J, Tan C, 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;7:654-688.
19. Nasci RS, White DJ, Stirling H, Oliver J, Thomas J, et al. West Nile virus isolates from mosquitoes in New York and New Jersey, 1999. *Emerg Infect Dis* 2001;7:626-663.
20. Lanciotti RS, et al. Origin of the West Nile virus responsible for an outbreak of encephalitis in the northeastern United States. *Science* 1999;286:2333-2337.
21. CDC: West Nile virus activity in the US at: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/index.htm>.
22. CDC: West Nile virus US map distribution at: <http://westnilemaps.usgs.gov> (Sitio oficial del Instituto Geológico de los Estados Unidos en colaboración con el Centro de Control de Enfermedades donde describen los mapas per condados de presentación de casos en humanos, aves, equinos y mosquitos con pruebas positivas para el VON).
23. Nash D, Mostashari F, Fine A, Miller J, et al. The Outbreak of West Nile Virus Infection in the New York City Area in 1999. *N Engl J Med* 2001;344:1807-1814.
24. Smith TL, Hayes EB, O'Leary DR, Nasci RS. West Nile Virus Activity - United States, January 1—December 1, 2005. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;54:1253-1256.
25. Health Canada. West Nile virus at: http://www.hc-sc.gc.ca/dc-ma/wnv-vno/index_e.html. (Sitio de la red que ofrece información general sobre el VON, sus síntomas, como disminuir el riesgo de contacto, datos de vigilancia epidemiológica, material educativo y algunos puntos de interés sobre control de plagas).
26. Health Canada. West Nile virus, distribution by provinces at: http://www.hc-sc.gc.ca/iyh-vsv/diseases-maladies/wnv-vno_e.html. (Sitio oficial de la Agencia de Salud de Canadá en la red de la Internet que ofrece información general sobre la historia del VON en Canadá y lo que han hecho las autoridades de salud de ese país para atacar el problema).
27. Estrada-Franco JG, Navarro-Lopez R, Beasley DWC, Coffey L, et al. West Nile Virus in Mexico: Evidence of Widespread circulation since July 2002. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:1604-1607.
28. Virus del Oeste del Nilo en Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud: <http://www.dgepi.salud.gob.mx/>
29. Gould LH, Fikrig E. West Nile virus: a growing concern?. *J. Clin. Invest.* 2004;113:1102-1107.
30. Ramos C, Falcon Lezama JA. La Fiebre del Nilo Occidental: una enfermedad emergente en México. *Salud Pública Mex* 2004;46:488-490.
31. Tyler KL. West Nile Virus Encephalitis in America?. *N Engl J Med* 2001;344:1858-1859.
32. Petersen LR, Epstein JS. Problem Solved? West Nile Virus. *N Engl J Med* 2005;353:516-517.
33. Blitvich BJ, Fernández-Salas I, Contreras-Cordero JF, Marlene NL, González-Rojas JI, et al. Serologic evidence of West Nile virus infection in horses, Coahuila State, Mexico. *Emerg Infect Dis* 2003;9:853-856.
34. Beasley DW, Davis CT, Estrada-Franco J, Navarro-Lopez R, Campomanes-Cortes A, et al. Genome sequence and attenuating mutations in West Nile virus isolated from Mexico. *Emerg Infect Dis* 2004;10:2221-2224.
35. Fernández-Salas I, Contreras-Cordero JF, Blitvich BJ, González-Rojas JI, Cavazos-Álvarez A, et al. Serologic evidence of West Nile Virus infection in birds, Tamaulipas State, México. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2003;3:209-213.
36. Blitvich BJ, Fernández-Salas I, Contreras-Cordero JF, Lorono-Pino MA, Marlenee NL, et al. Phylogenetic analysis of West Nile virus, Nuevo Leon State, Mexico. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1314-1317.
37. Farfan-Ale JA, Blitvich BJ, Lorono-Pino MA, Marlenee NL, Rosado-Paredes EP, et al. Longitudinal studies of West Nile virus infection in avians, Yucatán State, Mexico. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2004;4:3-14.
38. Lorono-Pino MA, Blitvich BJ, Farfan-Ale JA, Puerto FI, Blanco JM, Marlenee NL, et al. Serologic evidence of West Nile virus infection in horses, Yucatán State, Mexico. *Emerg Infect Dis* 2003;9:857-859.
39. Deubel V, Fiette L, Gounon P, Drouet MT, Khun H, Huerre M, et al. "Variations in Biological Features of West Nile Viruses". *Annals New York Academy of Sciences* 2001;951:195-206.
40. Petersen LR, Marfin AA. West Nile virus: a primer for the clinician. *Ann Int Med* 2002;137:173-179.
41. Sejvar JJ, Haddad MB, Tierney BC, et al. Neurologic manifestations and outcome of West Nile virus infection. *JAMA* 2003;290:511-515.
42. Jeha LE, Sila CA, Lederman RJ, et al. West Nile virus infection: a new acute paralytic illness. *Neurology* 2003;61:55-59.
43. Solomon T, Ooi MH, Beasley DW, Mallewa M. West Nile encephalitis. *BMJ* 2003;326:865-869.
44. Petersen LR, Roehrig JT, Hughes JM. Outlook West Nile Virus Encephalitis. *N Engl J Med* 2002;347:1225-1226.
45. Marfin AA, Gubler DJ. West Nile encephalitis: an emerging disease in the United States. *Clin Infect Dis* 2001;33:1713-19.
46. Sejvar JJ, Leis AA, Stokic DS, Van Germen JAV, Marfin AA, Webb R, et al. Acute flaccid paralysis and West Nile virus infection. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:788-793.
47. Petersen LR, Marfin AA, Gubler DJ. West Nile virus. *JAMA* 2003;290:524-528.
48. Lanciotti RS. West Nile virus genetics and diagnostic methods. Program and abstracts of the 43rd Annual ICAAC; September 14-17, 2003; Chicago, Illinois. Abstract 1771.
49. Blitvich BJ, Marlene JT, Hall RA, Calisher CH, Bowen RA, Roehrig JT, et al. Epitope blocking enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of serum antibodies to West Nile virus in multiple avian species. *J Clin Microbiol* 2003;41:1041-1047.
50. Busch MP, Caglioti S, Robertson EF, McAuley JD, et al. Screening the Blood Supply for West Nile Virus RNA by Nucleic Acid Amplification Testing. *N Engl J Med* 2005;353:460-467.
51. Guarner J, Shieh WJ, Hunter S, Paddock CD, et al. Clinicopathologic study and laboratory diagnosis of 23 cases with West Nile virus encephalomyelitis. *Hum Pathol* 2004;35:983-990.
52. Gea-Banacloche J, Johnson RT, Basic A, Butman JA, et al. West Nile Virus: Pathogenesis and Therapeutic Options. *Ann Intern Med* 2004;140:545-553.
53. Morse DL. West Nile Virus — Not a Passing Phenomenon. *N Engl J Med* 2003;348:2173-174.
54. Petersen LR, Hayes EB. Westward Ho? — The Spread of West Nile Virus. *N Engl J Med* 2004;351:2257-2259.
55. Fradin MS, Day JF. Comparative Efficacy of Insect Repellents against mosquito bites. *N Engl J Med* 2002;347:13-18.
56. Pollack RJ, Kiszewski AE, Spielman A. Repelling Mosquitoes. *N Engl J Med* 2002;347:2-3.
57. Sánchez-Guerrero SA, Romero-Estrella S, Rodríguez-Ruiz A, Infante-Ramírez L, et al. Detection of West Nile virus in the Mexican blood supply. *Transfusion* 2006;46:111-117.