



PROTOCOLO DE ATENCIÓN A NIÑOS CON SOSPECHA DE ENFERMEDAD POR VIRUS DEL NILO OCCIDENTAL

Fecha de publicación: 1/9/2020

Marta Aboza García*, Inés Marín Cruz*, Marisol Camacho Lovillo*, Marcos Madruga Garrido**, Olaf Neth*, Lola Falcón Neyra*.

*Servicio de Infectología, Reumatología e Inmunología Pediátrica. **Servicio de Neuropediatría. Hospital Virgen del Rocío.

JUSTIFICACIÓN

El presente documento tiene como objetivos la detección precoz de casos sospechosos de enfermedad por virus del Nilo Occidental (VNO) en pacientes pediátricos y su abordaje diagnóstico y terapéutico coordinado y protocolizado.

INTRODUCCIÓN

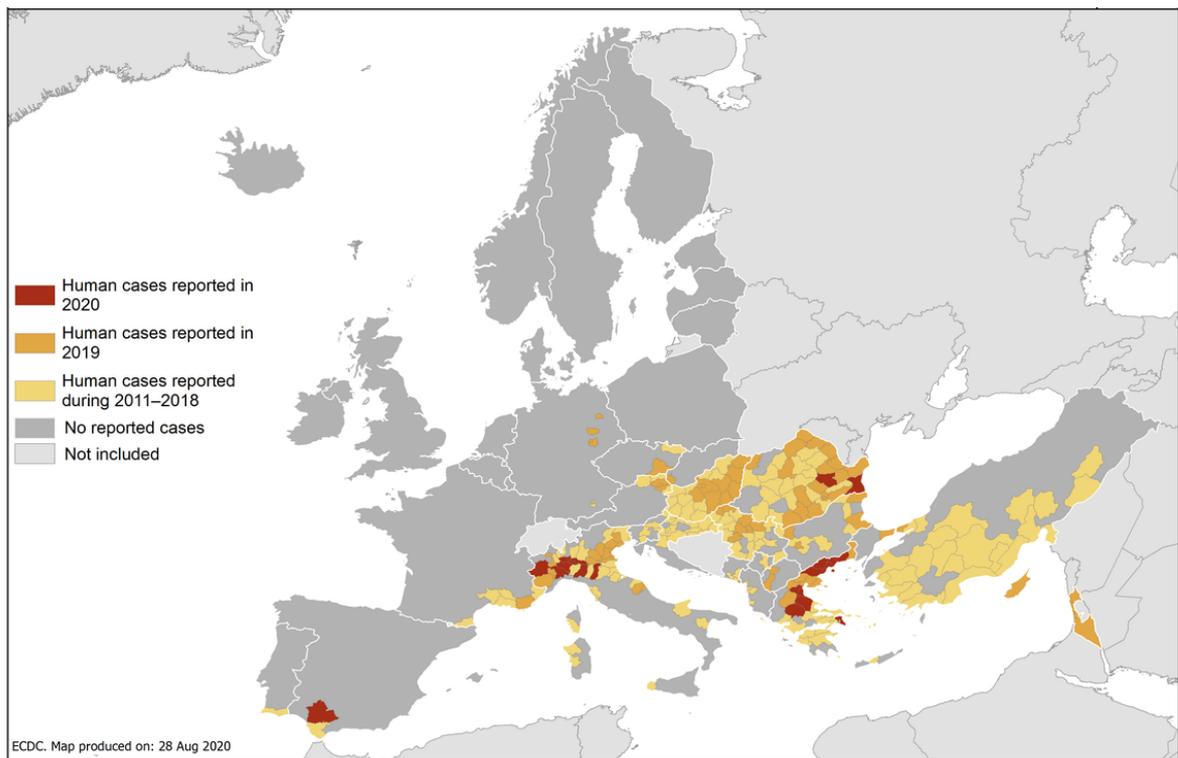
El VNO es un virus ARN perteneciente al género Flavivirus transmitido por mosquitos, es uno de los arbovirus con mayor distribución geográfica mundial. Su espectro clínico difiere desde cuadros asintomáticos o leves en la mayoría de los casos hasta la afectación grave del sistema nervioso.

EPIDEMIOLOGÍA

En el siglo XXI, la infección por VNO ha reemergido en forma de brotes con un número significativo de casos en países del norte de África, Norte América, India y Europa. Desde 2002, se han descrito numerosos brotes en países del sur de Europa. En Andalucía los primeros casos de seroconversión de aves se detectaron en 2004, describiéndose la



afectación de caballos y humanos por primera vez en 2010. Desde entonces se han detectado brotes anuales en caballos y dos brotes en humanos con escasos afectados cada uno (2 casos en 2010 y 3 casos en 2016)^[1]. En agosto de 2020 se ha declarado en Sevilla un brote de infección por el VNO, la actualización semanal de este brote puede ser consultada en <https://www.ecdc.europa.eu/en/west-nile-fever/surveillance-and-disease-data/disease-data-ecdc>.



Distribución europea de zonas afectadas por infecciones por VNO en humanos.
<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/west-nile-virus-europe-2020-human-cases-compared-previous-seasons-updated-28>.

TRANSMISIÓN

Las aves son el principal reservorio del VNO, siendo los humanos y caballos huéspedes accidentales finales del virus; el mosquito *Culex* o mosquito común (*Culex pipiens* y *Culex theileri* en Andalucía) es el vector fundamental. La transmisión por otras vías,



hemoderivados, trasplantes de órganos sólidos, manejo de muestras en laboratorio se han descrito de forma ocasional. Se ha demostrado la transmisión transplacentaria del VNO ^[2], pero se desconoce la proporción de casos en la que ésta ocurre y las consecuencias clínicas que conlleva.

CLÍNICA

El periodo de incubación varía entre 2 y 14 días, pero puede ser más largo en pacientes inmunodeprimidos. La viremia en humanos es breve con un pico entre los 4-8 días postinfección, produciéndose posteriormente la producción de IgM (3-8 días tras el inicio de la clínica, persistiendo 30-90 días). Los estudios epidemiológicos indican que la frecuencia y la gravedad (formas neuroinvasivas) de la enfermedad por VNO aumentan con la edad ^[3]. Entre el 60-80% de los infectados son asintomáticos. Las manifestaciones más características de la infección por VNO son: la fiebre del Nilo Occidental y la enfermedad neuroinvasiva.

- Fiebre del Nilo Occidental: es la forma clínica más frecuente, autolimitada en 3-10 días. Asocia fiebre, cefalea, astenia, malestar general y mialgias. También pueden presentar vómitos, diarrea, dolor abdominal, dolor ocular, exantema morbiliforme o maculopapular (en tronco y brazos, se ha asociado con menor riesgo de enfermedad neuroinvasiva) y linfadenopatías.
- Enfermedad neuroinvasiva por VNO: Poco frecuente, dándose en menos del 1% del total de infectados por VNO y aproximadamente un 30% de los casos de infección sintomática ^[4] (a diferencia de los adultos: 50% en mayores de 50 años). Las formas clínicas clásicas son: meningitis (más frecuente en niños), encefalitis (más frecuente en adultos), parálisis flácida o patrón mixto de estas tres formas.
 - La clínica de la meningitis por VNO es parecida a otras meningitis víricas: fiebre, cefalea, signos meníngeos y fotofobia.
 - La encefalitis, además de la alteración del nivel de conciencia, cursa frecuentemente con síntomas extrapiramidales, que traducen la afectación frecuente de los ganglios de la base y sugieren el VNO como etiología (sobre todo en verano e inicio de otoño): temblor grueso y



mioclonías (sobre todo en miembros superiores), rigidez, inestabilidad y bradiquinesia^[5].

- El cuadro de parálisis flácida aguda se presenta con debilidad asimétrica en las extremidades que rápidamente progresiva, que puede precederse de dolor en la extremidad afecta.
- Otras manifestaciones descritas frecuentemente con la infección por VNO son las oculares: coriorretinitis (lesiones multifocales con apariencia de diana), hemorragias retinianas y vitritis.
- Infección congénita: Aunque se ha demostrado la transmisión transplacentaria del VNO, se desconoce la proporción de casos en la que esta ocurre y las consecuencias clínicas que conlleva. El caso publicado en el que se confirmó la infección congénita, habiendo la madre tenido una enfermedad neuroinvasiva por VNO en el segundo trimestre del embarazo, el neonato presentó una coriorretinitis bilateral, alteraciones cerebrales graves e IgM+ en suero y LCR ^[2]. Una cohorte de 77 gestantes con infección por VNO no demostró aumento en la proporción de defectos congénitos, pero se describen 3 casos de posible infección congénita (meningitis a los 10 días de vida, exantema transitorio al nacimiento y encefalitis a los 7 días de vida) en madres que presentaron clínica las 3 semanas previas al parto que no pudieron demostrarse por no disponer de suero al nacimiento de los pacientes ^[6].

Los factores de riesgo de desarrollo de enfermedad neuroinvasiva en pediatría son la enfermedad oncológica y las inmunodeficiencias primarias y secundarias. La mortalidad de los casos declarados de infección por VNO es del 4%, mientras que asciende al 9% en el caso de enfermedad neuroinvasiva^[7]. Tras la infección aguda, se han descrito secuelas como astenia, alteraciones cognitivas y alteración en el equilibrio. Se postula que la inmunidad tras la infección por VNO es de por vida.

DIAGNÓSTICO



DEFINICIÓN DE CASO [8]

1. **Caso posible:** criterios clínicos (fiebre, encefalitis, meningitis) sin criterios epidemiológicos ni de laboratorio.
2. **Caso probable:** criterios clínicos (fiebre, encefalitis, meningitis) más al menos uno de los siguientes:
 - a) Criterio epidemiológico, al menos uno de los siguientes:
 - Residir o haber visitado zonas endémicas de VNO.
 - Transmisión humano-humano (hemoderivados, trasplantes de órganos sólidos, transmisión vertical).
 - b) **Pruebas de laboratorio** para diagnóstico de **caso probable:**
 - Detección de IgM y/o IgG de VNO en suero.
3. **Caso confirmado:** criterios clínicos (fiebre, encefalitis, meningitis) más criterio de laboratorio:
 - a) **Pruebas de laboratorio** para diagnóstico de **confirmación**, al menos uno de los siguientes:
 - Aislamiento del VNO en sangre o LCR.
 - Detección de ARN de VNO en sangre o LCR.
 - Detección de IgM de VNO en LCR.
 - Títulos altos de IgM Y detección de IgG en suero, o incremento de al menos cuatro títulos de IgM o IgG en dos suero pareados.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS^[9,4]

- **Hemograma, bioquímica básica y proteína C reactiva:** hallazgos inespecíficos compatibles con infección de origen viral.
- **LCR:** en general, existe pleocitosis moderada (<500 cel/microL) de predominio linfocitario, aunque, en casos de clínica precoz, puede existir un predominio de neutrófilos; se observa además hiperproteorraquia (<150 mg/dL); la



glucorraquia suele ser normal. La normalidad de la citoquímica del LCR no excluye la enfermedad neuroinvasiva por VNO.

- TAC craneal: no demuestra cambios. Indicaciones habituales de realización previo a la realización de punción lumbar.
- **RM craneal:** puede ser normal. De forma precoz puede aparecer realce meníngeo y periventricular inespecífico. Los hallazgos más específicos son el aumento de intensidad de señal en T2 de tálamo y ganglios basales, a veces estos hallazgos son tardíos, apareciendo semanas después ^[10].
- **Pruebas microbiológicas:**
 - Determinación de IgM de VNO por ELISA en suero. Si la serología es negativa y la sospecha clínica y/o epidemiológica es alta se debe repetir a los 10 días. Pueden permanecer positivos hasta 12 meses después de la infección.
 - Determinación de IgM de VNO por ELISA en LCR.
 - Determinación de PCR de VNO en sangre, LCR y orina: alta especificidad, pero baja sensibilidad debido a las bajas cargas virales y la corta duración de la viremia.

CRIBADO DEL RECIÉN NACIDO DE MADRE CON INFECCIÓN POR VNO^[11]

Todo neonato hijo de madre con infección o sospecha de infección por VNO debe ser evaluado al nacer y se aconseja el cribado de la infección:

1. Exploración física: antropometría (incluyendo perímetro cefálico), exploración neurológicas, valoración de rasgos dismórficos, hepatoesplenomegalia, exantema/lesiones cutáneas.
2. Serología: Anticuerpos IgM e IgG específicos contra VNO en sangre de cordón umbilical o del neonato antes de los 2 días de vida. Si la enfermedad por VNO materna ocurrió ≤ 8 días antes del parto y la serología inicial es negativa para IgM de VNO, se deberá obtener una segunda muestra ≥ 2 semanas tras la primera.
3. Otoemisiones acústicas o potenciales evocados auditivos, antes del alta hospitalaria o dentro del primer mes tras el nacimiento.



4. Se recomienda realizar la anatomía patológica de la placenta. Guardar la placenta, una muestra de tejido del cordón umbilical y de suero del cordón umbilical para análisis posteriores si hay una alta sospecha de infección congénita por VNO.

En caso de **evidencia clínica o analítica** (IgM+) de neonato con posible **infección congénita** por VNO se debe realizar estudio de extensión:

1. Durante el ingreso:
 - a. En caso de no existir clínica neurológica: ecografía transfontanelar. Si el neonato presenta clínica neurológica o existen anomalías en la ecografía transfontanelar: RMN cerebral.
 - b. Evaluación oftalmológica (fondo de ojo).
 - c. Analítica: hemograma y perfil hepático.
 - d. Considerar punción lumbar: citoquímica e IgM de VNO en LCR.
 - e. Si precisa: evaluar las posibles anomalías congénitas para descartar causas alternativas (genéticas, infecciosas, otras causas teratogénicas).
 - f. Evaluación histopatológica de la placenta y del cordón umbilical, ARN de VNO en tejido de placenta congelado o tejido de cordón umbilical y serología IgM e IgG contra VNO en suero de cordón umbilical.
2. Seguimiento al alta:
 - a. Determinación de anticuerpos IgM e IgG en suero a los 6 meses de vida.
 - b. Otoemisiones acústicas/potenciales evocados auditivos a los 6 meses.
 - c. Seguimiento durante el primer año de vida: perímetro cefálico, características físicas y desarrollo psicomotor.

Lactancia materna: se ha detectado ARN de VNO en la leche materna de madres infectadas por el VNO, pero la transmisión materno-fetal por esta vía es rara^[12]. Los beneficios de la lactancia materna sobrepasan con creces el riesgo de transmisión.

TRATAMIENTO



No existe un tratamiento específico ni del que exista evidencia suficiente contra el VNO. En la mayoría de los casos, donde la enfermedad se presenta de manera leve y autolimitada será suficiente con el tratamiento sintomático^[10]. En los casos graves el manejo se basará en las medidas de soporte que precise el paciente el paciente (oxigenoterapia, protección de la vía aérea, soporte hemodinámico, tratamiento de las convulsiones e hipertensión intracraneal si aparecieran).

Dentro de las medidas de soporte se deben tener en cuenta en los casos de meningoencefalitis, si la clínica y los datos bioquímicos del LCR son dudosos, el inicio de tratamiento empírico con antibióticos según edad y etiología más probable y el uso de aciclovir empírico hasta la confirmación de cultivos y PCR de virus del herpes simple negativo.

A lo largo de los diferentes brotes de enfermedad se han ido planteando diferentes tratamientos experimentales sin que se encuentre evidencia suficiente sobre ninguno de ellos, aunque según la gravedad del cuadro y especialmente en los casos en los que la enfermedad se presente en su forma neuroinvasiva se pueden tener en cuenta dentro del manejo general del paciente.

Algunos de los tratamientos utilizados han sido:

- Aciclovir: ha sido usado en algunos casos de enfermedad de VNO, si bien no se han realizado ensayos clínicos al respecto, su utilización en algunas series de casos no ha demostrado beneficios frente a aquellos pacientes en los que no se ha usado^[13,14]. Su única utilidad sería como tratamiento empírico, ya que la enfermedad de VNO presenta una clínica casi indistinguible de la encefalitis por virus del herpes simple, por lo que se podría iniciar hasta el resultado negativo de la PCR del VHS.
- Rivabirina: aunque este agente ha demostrado actividad in vitro sobre el VNO, no se ha demostrado su utilidad en modelos animales ni humanos ^[15,16]. En algunos estudios se ha demostrado su ineficacia e incluso que podría ser potencialmente perjudicial ^[17].
- Corticoesteroides: aunque tampoco existe evidencia sobre el tratamiento con corticoides en esta patología, se describen casos en los que su uso ha mejorado



la clínica de los pacientes ^[18-21]. Podría ser útil el uso de dexametasona a 0,6 mg/kg/día repartido en 4 dosis durante 5-7 días.

- Inmunoglobulinas endovenosas: existen numerosos casos descritos en la literatura en los que se han encontrado beneficios en el uso de inmunoglobulinas en los pacientes con enfermedad de VNO ^[20,22-24] incluso en casos pediátricos^[25,26] aunque como en el resto de los tratamientos propuestos no existen ensayos clínicos aleatorizados, doble-ciego. Dentro de las inmunoglobulinas endovenosas habría que considerar el uso de inmunoglobulina de donantes de zonas donde exista circulación del virus, debido a la mayor probabilidad de encontrar anticuerpos específicos, como por ejemplo donantes procedentes de los EE. UU, donde se han descrito brotes sucesivos desde el año 1990. Actualmente la única inmunoglobulina humana comercializada en España procedente de donantes estadounidenses es Flebogamma® de la marca Grifols. Las dosis utilizadas habitualmente son de 1gr/kg/dosis y se suelen administrar 2 dosis en días consecutivos.
- Interferón Alpha 2 beta: este agente ha demostrado eficacia in vitro y en modelos animales en algunos estudios ^[27-30] y aunque carecemos de evidencia científica, existen descrito casos en la literatura de beneficios tras su administración ^[31,32]. Las dosis habitualmente utilizadas en adultos son de 3.000.000 UI cada 24 horas subcutáneas ^[31,32]. Su inicio precoz, en las primeras 72 horas, parece mejorar los resultados ^[32,33].
- Anticuerpos monoclonales: existen algunos estudios con anticuerpos monoclonales, como el MGAWN1, pero actualmente no existe evidencia científica sobre su eficacia y no se encuentran disponibles para su uso.

PREVENCIÓN

Actualmente no existen vacunas humanas contra el virus del Nilo occidental. Entre las medidas de prevención se encuentran todas aquellas acciones encaminadas a la



eliminación del mosquito transmisor (programas de fumigación y control de las aguas estancadas), así como el uso individual de repelentes de mosquito^[34] y el cribado de las donaciones de sangre.

Bibliografía

1. López-Ruiz N, Montaña-Remacha MC, Durán-Pla E, Pérez-Ruiz M Navarro-Marí JM, Salamanca-Rivera C et al. West Nile virus outbreak in humans and epidemiological surveillance, west Andalusia, Spain, 2016. Euro Surveill. 2018;23(14):pii=17-00261. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.14.17-00261>.
2. CDC. Intrauterine West Nile virus infection. New York, 2002. MMWR. 2002; 51: 1135-6.
3. Lindsey NP, Staples JE, Lehman JA, et al. Surveillance for human West Nile virus disease – United States, 1999-2008. MMWR Surveill Summ. 2010; 59(2): 1.
4. Lindsey NP, Hayes EB, Staples JE, Fischer M. West Nile virus disease in children, United States, 1999-2007. Pediatrics. 2009; 123: e1084-9.
5. Sejvar JJ, Haddad MB, Tierney BC, Campbell GL, Marfin AA, Van Gerpen JA, et al. Neurologic manifestations and outcome of West Nile virus infection. JAMA. 2003; 290(4): 511.
6. O’Leary DR, Kuhn S, Kniss KL, Hinckley AF, Rasmussen SA, Pape WJ, et al. Birth outcomes following West Nile Virus infection of pregnant women in the United States: 2003-2004. Pediatrics 2006; 117: e537-45.
7. CDC. West Nile Virus – final cumulative maps & data for 1999-2016. <https://www.cdc.gov/westnile/statsmaps/cumMapsData.html>; 2016.
8. Commission implementing decision. (EU) 2018/945 of 22 June 2018. On the communicable diseases and related special health issues to be covered by epidemiological surveillance as well as relevant case definitions. Official Journal of the European Union. 6.7.2018.
9. Barzon L, Pacenti M, Ulbert S, Palù G. Latest developments and challenges in the diagnosis of human West Nile virus infection. Expert Rev Anti Infect Ther. 2015;13(3):327. Epub 2015 Feb 2.
10. Herring R, Desai N, Parnes M, Jarjour I. Pediatric West Nile Virus-Associated Neuroinvasive Disease: A Review of the Literature. Pediatric Neurology 92. 2019; 16: e25.



11. CDC. Interim Guidelines for the Evaluation of Infants Born to Mothers Infected with West Nile Virus During Pregnancy. *MMWR*. 2004; 53(7): 154-7.
12. Hinckley AF, O'Leary DR, Hayes EB. Transmission of West Nile Virus through human breast milk seems to be rare. *Pediatrics* 2007; 119: e666-71.
13. Murray KO, Baraniuk S, Resnick M, et al. Clinical investigation of hospitalized human cases of West Nile virus infection in Houston, Texas, 2002-2004. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2008; 8:167.
14. Popescu CP, Florescu SA, Hasbun R, et al. Prediction of unfavorable outcomes in West Nile virus neuroinvasive infection - Result of a multinational ID-IRI study. *J Clin Virol* 2020; 122:104213.
15. Jordan I, Briese T, Fischer N, Lau JY, Lipkin WI. 2000. Ribavirin inhibits West Nile virus replication and cytopathic effect in neural cells. *J Infect Dis* 182:1214–1217.
16. Ferrara EA, Oishi JS, Wannemacher RW, Jr, Stephen EL. 1981. Plasma disappearance, urine excretion, and tissue distribution of ribavirin in rats and rhesus monkeys. *Antimicrob Agents Chemother* 19:1042–1049.
17. Chowers MY, Lang R, Nassar F, Ben-David D, Giladi M, Rubinshtein E, et al. 2001. Clinical characteristics of the West Nile fever outbreak, Israel, 2000. *Emerg Infect Dis* 7:675–678.
18. Pyrgos V, Younus F. High-dose steroids in the management of acute flaccid paralysis due to West Nile virus infection. *Scand J Infect Dis* 2004; 36:509.
19. Zaltzman R, Klein C, Gordon CR. Opsoclonus myoclonus ataxia associated with West Nile virus infection: A dramatic presentation with benign prognosis? *J Neurol Sci* 2017; 376:38.
20. Karagianni P, Alexopoulos H, Sourdi A, et al. West Nile Virus infection triggering autoimmune encephalitis: Pathophysiological and therapeutic implications. *Clin Immunol* 2019; 207:97.
21. Alker A. West Nile virus-associated acute flaccid paralysis. *BMJ Case Rep* 2015; 2015:bcr2014206480. doi:10.1136/bcr-2014-206480.
22. Planitzer CB, Modrof J, Kreil TR. West Nile virus neutralization by US plasma-derived immunoglobulin products. *J Infect Dis* 2007; 196:435.
23. Agrawal AG, Petersen LR. Human immunoglobulin as a treatment for West Nile virus infection. *J Infect Dis* 2003; 188:1.



24. Hamdan A, Green P, Mendelson E, Kramer MR, Pitlik S, Weinberger M. Possible benefit of intravenous immunoglobulin therapy in a lung transplant recipient with West Nile virus encephalitis. *Transpl Infect Dis*. 4:160–162.
25. Soldatou A, Vartzelis G, Vorre S, et al. A toddler with acute flaccid paralysis due to West Nile virus infection. A case report indicating recovery of neurological function after use of intravenous immunoglobulin. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32:1023–4.
26. Thabet FI, Servinsky SE, Naz F, et al. Unusual case of West Nile virus flaccid paralysis in a 10-year-old child. *Pediatr Neurol*. 2013; 48:393–6.
27. Morrey JD, Day CW, Julander JG, et al. Effect of interferon-alpha and interferon-inducers on West Nile virus in mouse and hamster animal models. *Antivir Chem Chemother* 2004; 15:101.
28. Anderson JF, Rahal JJ. Efficacy of interferon alpha-2b and ribavirin against West Nile virus in vitro. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:107.
29. Slonchak A, Clarke B, Mackenzie J, Amarilla AA, Setoh YX, Khromykh AA. West Nile virus infection and interferon alpha treatment alter the spectrum and the levels of coding and noncoding host RNAs secreted in extracellular vesicles. *BMC Genomics*. 2019; 20: 474.
30. Samuel MA, Diamond MS. Alpha/beta interferon protects against lethal West Nile virus infection by restricting cellular tropism and enhancing neuronal survival. *J Virol* 2005; 79: 13350–61.
31. Kalil AC, Devetten MP, Singh S, et al. Use of interferon-alpha in patients with West Nile encephalitis: report of 2 cases. *Clin Infect Dis* 2005; 40:764.
32. Sayao AL, Suchowersky O, Al-Khathaami A, et al. Calgary experience with West Nile virus neurological syndrome during the late summer of 2003. *Can J Neurol Sci* 2004; 31:194.
33. Chan-Tack K, Forrest G. Failure of interferon alpha-2b in a patient with West Nile virus meningoencephalitis and acute flaccid paralysis. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 944–46.
34. Sotelo E et al. La fiebre/encefalitis por virus West Nile: reemergencia en Europa y situación en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012; 30(2):75–83.



