

**Antonio Tenorio<sup>1</sup>**  
**Ana Vázquez<sup>1</sup>**  
**M<sup>a</sup> Paz Sánchez-Seco<sup>1,2</sup>**  
**Miguel Ángel Jiménez Clavero<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Laboratorio de Arbovirus y Enfermedades Víricas Importadas. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.  
<sup>2</sup>Unidad de Alertas y Emergencias Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III.  
<sup>3</sup>Centro de Investigación en Sanidad Animal (CISA), INIA.

**Correspondencia:**  
Antonio Tenorio  
Laboratorio de Arbovirus y Enfermedades Víricas Importadas.  
Centro Nacional de Microbiología.  
Instituto de Salud Carlos III.  
28220 Majadahonda  
E-mail: atenorio@isciii.es

# Virus West Nile en Europa

REVISIÓN

## Resumen

Tras casi dos décadas de aparente silencio en Europa, el virus West Nile (WNV), un virus de aves transmitido por mosquitos, reapareció en 1996 en Bucarest, asociado por primera vez a un brote epidémico de encefalitis. Desde entonces, se ha ido describiendo en la mayor parte de los países del sur de Europa, del próximo Oriente y del norte de África. En 1999, el virus apareció por primera vez en América, en los alrededores de la ciudad de Nueva York, desde donde se expandió rápida y progresivamente por América del Norte y Central, hasta llegar a detectarse, siete años más tarde, en Buenos Aires y provincias limítrofes en la Argentina. Sorprendentemente, mientras el virus está aún causando en los EE.UU. la peor epidemia conocida de enfermedad por WNV, produce sólo brotes autolimitados en los países de la cuenca del Mediterráneo. El control de las futuras epidemias por WNV y por otros virus relacionados dependerá, en gran medida, del conocimiento que pueda ahora extraerse sobre los factores ecológicos, ambientales y sociales que influyen en el diferente comportamiento epidémico de la infección a uno y otro lado del Atlántico.

**Palabras clave:** Arbovirus. Flavivirus. Virus West Nile. Europa.

## Summary

After a twenty years period without described activity, the virus West Nile (WNV), an arthropod borne virus, re-emerged in Bucharest in 1996, associated to an outbreak of encephalitis. Since then, the virus has been described in most of the southern countries in Europe, the middle Orient and northern Africa. In 1999 the virus was described by the first time in America, around the New York City. Since then, the WNV spread through North, Central and South America, being described in Argentina in 2006. Surprisingly, whereas the virus is causing its worst known epidemics in America, it is associated to small outbreaks in the Mediterranean basin. The control of future epidemics due to WNV and other related viruses depends on the study of the ecological, ambient and social factors influencing the distinct epidemic behaviour of the virus in the Old World and in the New World.

**Key words:** Arbovirus. Flavivirus. Virus West Nile. Europe.

## El virus

El virus West Nile (denominado en ocasiones virus del Nilo Occidental o virus del Oeste del Nilo en la literatura científica en castellano), forma junto a otros flavivirus neurotrofos el grupo antigénico del virus de la Encefalitis Japonesa, incluido en el género *flavivirus* de la familia *flaviviridae*.

Es, por tanto, un virus envuelto cuyo genoma está compuesto por una molécula de ARN de unos 11000-12000 nucleótidos, con capacidad de actuar directamente como ARN mensajero de una única fase de lectura abierta que luego se procesará hasta generar 10 proteínas: 7 no estructurales (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b Y NS5) y 3 estructurales (C, M y E), del core, de membrana y de la envuelta, respectivamente<sup>1</sup>.

Los anticuerpos neutralizantes van dirigidos frente a determinantes antigénicos situados en la proteína E, aunque tras la infección se generan anticuerpos frente a muchos otros antígenos virales.

La reactividad cruzada existente entre los diferentes flavivirus permite clasificarlos en distintos grupos antigénicamente relacionados. Como se mencionaba al principio, WNV forma parte del grupo del virus de la Encefalitis Japonesa<sup>2</sup>, que incluye además a distintos representantes de virus esencialmente neurotrofos que han ido evolucionando por separado en diferentes áreas geográficas, siendo los más importantes el propio virus de la Encefalitis Japonesa, en el Lejano Oriente, el virus de la Encefalitis del Valle de Murray en Australia y Oceanía y el virus de la Encefalitis de Saint Louis en América<sup>3</sup>; otros virus actualmente con menor impacto ocupan también nichos geográficos más o menos acotados, como Usutu en el eje África-Europa y Rocío en Brasil y probablemente otros países limítrofes (Figura 1).

El propio WNV parece haber seguido distintos rumbos evolutivos, habiéndose detectado hasta el momento 2 linajes principales, que incluyen a la mayor parte de las cepas conocidas y otros 3 posibles linajes minoritarios, uno de ellos detectado muy recientemente en la zona fronteriza entre la República Checa y Austria, otro en la región de Krasnodar (Rusia)<sup>4</sup> y un tercero en Malasia<sup>5</sup>. Todas las cepas detectadas durante la onda epidémica actual en América y Europa pertenecen al linaje I, que parece ser especialmente virulento tanto en humanos como en equinos, otro huésped susceptible de infección neurológica letal<sup>6</sup>.

## Ciclo biológico

WNV es un virus que se transmite entre las aves a través de picaduras de mosquitos. En las aves la susceptibilidad a la enfermedad depende de la especie, pero también de la cepa causante de la infección. El reservorio epidemiológico son distintas especies de aves altamente susceptibles a la infección por WNV, capaces de replicar el virus hasta alcanzar altos niveles de viremia, capaces de infectar mosquitos y mantener así el ciclo reservorio-vector. Estas especies altamente susceptibles pueden variar según la zona geográfica. La circulación viral se mantiene entre aves silvestres en un ciclo selvático que rara vez involucra a humanos. Los brotes de enfermedad en humanos normalmente están asociados a la infección de aves sinantrópicas, es decir, que conviven con poblaciones humanas, manteniendo la circulación viral en un ciclo urbano. Los humanos, como los caballos, pueden infectarse tras picadura de un mosquito infectado, pero no desarrollan viremia suficiente como para infectar a su vez a otros mosquitos e intervenir así en la cadena de mantenimiento del virus en la naturaleza<sup>7</sup>. La regla, como en otras ocasiones, tiene su excepción: durante el brote epidémico americano se han descrito casos de transmisión asociados a donación de sangre o de órganos, e incluso a lactancia<sup>8</sup>.

## Infecciones en el humano

Las manifestaciones clínicas en los humanos también dependen de la estirpe viral implicada, pero las recientes infecciones por virus del linaje I descritas en América y el Mediterráneo son asintomáticas en aproximadamente un 80% de los casos. En el 20% restante, tras un período de incubación de 3 a 20 días, aparece un síndrome febril de 3-6 días de duración que puede ir acompañado de otros signos y síntomas generalmente inespecíficos<sup>9</sup>. Aproximadamente 1 de cada 200 infectados desarrollará una enfermedad neurológica grave, generalmente encefalitis. El deterioro neuro-

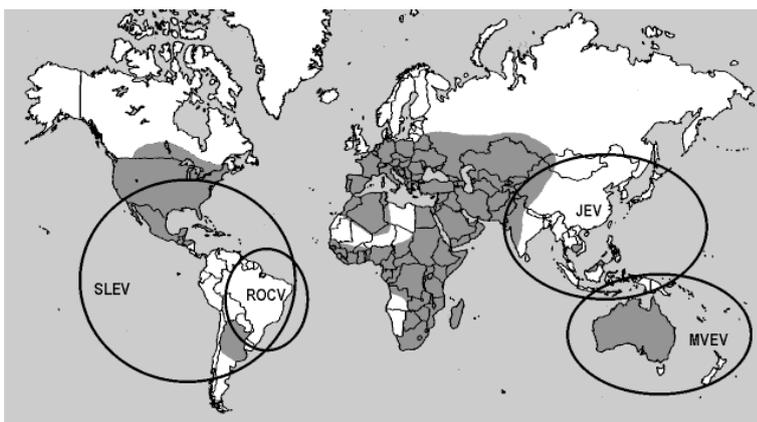


Figura 1. En el mapa, las áreas sombreadas indican la distribución geográfica aproximada del virus West Nile; los círculos las zonas de distribución natural de otros virus neurotrofos del grupo antigénico del virus de la Encefalitis Japonesa, incluyendo al propio virus de la Encefalitis Japonesa (JEV), al virus de la encefalitis del valle de Murray (MVEV), al virus de la encefalitis de Saint Louis (SLEV) y al virus Rocío (ROCV).

lógico puede incluir convulsiones, ataxias y signos extrapiramidales, alteración de pares craneales, neuritis óptica, mielitis y polirradiculitis. Aún más infrecuente es la aparición de un síndrome de parálisis flácida con debilidad muscular similar a la poliomielitis<sup>10</sup>. Aunque no hay marcadores patognomónicos, cuando se realiza una Resonancia Magnética, en un 30% de los pacientes con encefalitis se puede observar un ensanchamiento de las leptomeninges y de las áreas periventriculares<sup>11</sup>.

El diagnóstico etiológico sólo puede alcanzarse mediante ensayos de diagnóstico virológico que implican, como en otras enfermedades similares, el estudio de muestras obtenidas en la fase aguda y convaleciente de la infección. La detección de IgM es posible con certeza a partir de la segunda semana de la infección, aunque este marcador puede generar falsos positivos y persistir durante muchos meses<sup>12</sup>. El único ensayo que confirma la infección es la demostración de la presencia del virus en la fase aguda de la infección o la presencia de IgM o de seroconversión con presencia de anticuerpos neutralizantes.

La letalidad está entre el 4 y el 14% en los casos de encefalitis, siendo mayor en los pacientes de edad avanzada.

En nuestro entorno, la sospecha de infección por WNV debe incluir los casos potencialmente importados, pero también aquellos compatibles con infección en una zona con circulación simultánea de vector (mosquitos) y reservorio (aves).

## Profilaxis y tratamiento

En estos momentos no hay ninguna vacuna autorizada en humanos ni hay ninguna medicación antiviral que se haya demostrado eficaz en el tratamiento de la infección por virus WN. La vacunación quizás sea posible en el futuro, una vez se evalúen las diferentes aproximaciones que se están desarrollando tras la emergencia del virus en América. Mientras, la mejor profilaxis debe ser el uso de repelentes de insectos y la protección física frente a sus picaduras<sup>13</sup>.

Por otra parte, actualmente están en marcha diferentes ensayos clínicos que se basan en el uso de antivirales, interferón o inmunoglobulinas, sean solos o en combinación. Su uso puede llegar a ser útil no sólo en el tratamiento, sino también en la prevención de la infección grave en las poblaciones de mayor riesgo<sup>14</sup>.

## Distribución geográfica: un virus del Viejo Mundo

El virus se aisló por primera vez en 1937 de la sangre de una paciente febril en el distrito de West Nile (Uganda)<sup>15</sup>, siendo aislado después en pacientes, mosquitos y aves en Egipto, en la década de los pasados años 50<sup>16</sup>. El virus ha estado contenido en el Viejo Mundo hasta el año 1999, en el que de alguna manera fue capaz por vez primera de llegar a la ciudad de Nueva York, desde donde empezó a dispersarse rápidamente por el continente americano. El virus, durante su expansión, siguió un patrón epidémico que ha causado decenas de miles de infecciones y cientos de muertos<sup>17</sup>.

En la cuenca mediterránea ha circulado también durante estos últimos años, pero produciendo sólo brotes autolimitados o casos aislados, en Argelia (1994), Marruecos (1996 y 2003), Rumania (desde 1996), República Checa (1997), Túnez (1997 y 2004), Italia (1998), Rusia (desde 1999), Israel (desde 1999), Francia (desde 2000), Portugal (2004)<sup>18</sup> y España (2005). En España, la red de investigación en Enfermedades Víricas Transmitidas por Artrópodos y Roedores (EVITAR) ha podido demostrar la reciente circulación del virus en aves migratorias y autóctonas del entorno de Doñana y en humanos, al menos en el Delta del Ebro<sup>19</sup> y en el sur de Extremadura<sup>20</sup>, donde se asoció a un cuadro de infección neurológica aguda autolimitada.

El control de las futuras epidemias por WNV y por otros virus relacionados dependerá, en gran medida, del conocimiento que pueda ahora extraerse sobre los factores biológicos, ecológicos, ambientales o sociales que influyen en

el diferente comportamiento epidémico de la infección a uno y otro lado del Atlántico.

## Bibliografía

- Campbell GL, *et al.* West Nile virus. *Lancet Infect Dis* 2002;2:519-29.
- Mackenzie JS, *et al.* Emerging flaviviruses: the spread and resurgence of Japanese encephalitis, West Nile and dengue viruses. *Nat Med* 2004;10:S98-109.
- Petersen LR, Roehrig JT. West Nile virus: a reemerging global pathogen. *Emerg Infect Dis* 2001;7:611-4.
- Bakonyi T, *et al.* Novel flavivirus or new lineage of West Nile virus, central Europe. *Emerg Infect Dis* 2005;11:225-31.
- Scherret JH, Mackenzie JS, Broom AK, Deubel V, Lipkin I, Briese T, Gould EA, Hall RA. The Relationships between West Nile and Kunjin viruses. *Emerg Infect Dis* 2001;7:697-705.
- Zeller HG. West Nile Virus: An Overview of Its Spread in Europe and the Mediterranean Basin in Contrast to Its Spread in the Americas. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:147-56.
- Dauphin G, *et al.* West Nile: worldwide current situation in animals and humans. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2004;27:343-55.
- Bloomberg MR. Comprehensive Mosquito Surveillance and Control Plan. Department of Health and Mental Hygiene nyc.gov/health. 2006.
- Sanchez-Seco MP, Navarro JM. Infecciones por el virus Toscana, el virus del Nilo Occidental y otros arbovirus de interés en Europa. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23:560-8.
- Hayes EB, SJJ, Zaki SR, Lanciotti RS, Bode AV, Campbell GL. Virology, pathology and clinical manifestations of West Nile Virus Disease. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1174-9.
- Peterson LR, MA. West Nile virus: a primer for the clinician. *Ann Intern Med* 2002;137:173-9.
- Marfin AA, Gubler DJ. West Nile encephalitis: an emerging disease in the United States. *Clin Infect Dis* 2001;33:1713-9.
- Jimenez MA, Sánchez-Seco MP. El Virus del Nilo Occidental: Epidemiología, Prevención y Control. En , 2006;64-9.
- DWC B. Recent Advances in the Molecular Biology of West Nile Virus. *Current Molecular Medicine* 2005;5:835-50.
- Smithburn KC, HT, Burke AW, Paul JH. A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. *Am J Trop Med Hyg* 1940;20:471-92.

16. Hurlbut HS, et al. A study of the ecology of West Nile virus in Egypt. *Am J Trop Med Hyg* 1956;5:579-620.
17. CDC [http:// www.cdc.gov](http://www.cdc.gov).
18. Hubalek Z, Halouzka J. West Nile fever--a reemerging mosquito-borne viral disease in Europe. *Emerg Infect Dis* 1999;5:643-50.
19. Bofill D, et al. Human West Nile virus infection, Catalonia, Spain. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1163-4.
20. Kaptoul D, VPF, Domingo C, Niubó J, Martínez-Yélamos S, de Ory F, Tenorio T. West Nile virus in Spain: Report of the first diagnosed case (in Spain) in a human with aseptic meningitis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2006.