

INFECCIONES POR VIRUS ARBOR ASPECTOS CLINICOS*

DR. CARLOS CAMPILLO SAINZ**

Los virus Arbor, que en la actualidad forman ya un grupo de proporciones desmedidas, han sido objeto de intenso estudio en los últimos años. Sin embargo, los conocimientos sobre los aspectos clínicos de las infecciones que estos virus producen en el hombre, no han ido a la par con el ritmo de los progresos realizados en otras direcciones. Si se revisa la literatura reciente sobre el tema, puede advertirse que las comunicaciones clínicas son inferiores en número y se encuentran en plano secundario respecto de la importancia que se concede a las investigaciones de carácter etiológico, inmunológico y epidemiológico. Al relajarse el enlace entre la clínica y el laboratorio, se crea una deficiencia grave que redundan en perjuicio del concepto integral del problema. Uno de los propósitos de estas líneas, es llamar la atención sobre esa deficiencia, a fin de que se tomen medidas para remediarla. Así por ejemplo, es un error difundido entre los médicos clínicos pensar que las enfermedades producidas por virus Arbor son del dominio exclusivo del neurólogo, ya que sólo se reflejarían por cuadros encefálicos. En realidad, la acción patógena de estos virus trasciende el campo de la Neurología. En efecto, desde el punto de vista clínico, las infecciones por virus Arbor pueden dividirse en infecciones inaparentes, síndrome febriles agudos, cuadros nosológicos bien caracterizados y, finalmente, procesos encefalíticos.

INFECCIONES INAPARENTES

La existencia de estas formas ha sido demostrada por las múltiples encuestas serológicas que se han efectuado en distintas regiones del mundo.^{1, 2, 3} La

* Trabajo de sección (Medicina Preventiva e Higiene) leído por su autor en la sesión del 29 de agosto de 1962.

** Instituto Nacional de Virología de la Secretaría de Salubridad y Asistencia.

frecuencia de las infecciones subclínicas varía según el virus de que se trate y de acuerdo con factores de tiempo y lugar; pero, en ocasiones, su número es proporcionalmente mayor que el de las formas sintomáticas correspondientes. Se estima que el virus de la encefalitis japonesa B produce de 500 a 1000 infecciones inaparentes por cada caso sintomático.⁴ También en las encefalitis de St. Louis, la equina del Oeste y las rusas se observa una elevada proporción de formas inaparentes. Aún en la fiebre amarilla a menudo pasa inadvertido el hecho de que al lado de las formas graves y fulminantes, existe un porcentaje variable de infecciones benignas e incluso asintomáticas. El reconocimiento de la existencia de las formas subclínicas es importante para entender en toda su amplitud los rasgos epidemiológicos y la ecología tan compleja dentro de la que se desenvuelven las infecciones por virus Arbor. Es obvio que el diagnóstico de las formas a que nos referimos sólo se hace mediante las pruebas específicas de laboratorio.

SÍNDROMES FEBRILES AGUDOS

La mayoría de las enfermedades causadas por virus Arbor quedan comprendidas dentro de un síndrome común en el que intervienen: fiebre, malestar general, cefalea y dolores locales y generales. Son procesos de curso agudo en los que la fiebre no reviste un trazo especial. Entre los virus que ocasionan este síndrome, el Mayaro propio de Sudamérica ejemplifica los del grupo A, y el virus Zika existente en Nigeria y Uganda, representa el grupo B. Se incluyen, además, todos los miembros del grupo C, algunos del grupo Bunyamwera y los agentes etiológicos de la fiebre de Colorado transmitida por garrapatas, y de las fiebres de Nápoles y Sicilia, que tienen flebotomos como vectores. Este síndrome básico es el común denominador al que se añaden, con cierta regularidad, otros síntomas cuya presencia hace posible establecer subgrupos con perfiles clínicos más o menos bien definidos.

Si además del conjunto sintomático primario, hay exantema y dolores articulares de marcada intensidad, se tiene la expresión clínica propia de las infecciones que el virus Chikungunya produce en el Este y Sur de Africa. El dengue por los virus 1 y 2, y la fiebre del Oeste del Nilo, forman otro subgrupo caracterizado por exantema y adenopatía. La manifestación principal es la tendencia hemorrágica en los padecimientos producidos por los virus del dengue tipos 3 y 4, por el virus Kyasamur y los que causan las fiebres hemorrágicas de Omsk, Argentina y Crimea. La mayoría de estos cuadros tienen pronóstico benigno excepto los que se acompañan de tendencia hemorrágica: la mortalidad en la fiebre de Omsk es de 1 a 2% de 2 a 8% en la fiebre de Crimea y llega hasta el 28% en la enfermedad de la selva de Kyasamur.

De lo anterior se deduce que el diagnóstico clínico en estos casos, es bastante impreciso. Como se trata de síndromes que pueden atribuirse a numerosas cau-

as, aún distintas de los virus Arbor, la identificación de una de ellas en particular, es tarea difícil. Para formarse un juicio diagnóstico más exacto, es imperativa la consideración global de los factores epidemiológicos y ecológicos, que son entre otros: la región geográfica afectada, la circunstancia de si la enfermedad que se sospecha ya se había presentado en ella con anterioridad; la estación del año —recuérdese que las infecciones por virus Arbor aparecen durante el verano y otoño por ser entonces cuando pululan los artrópodos vectores—. Debe también precisarse si se trata de casos esporádicos, brotes o epidemias; la distribución de tales casos por edades y ocupaciones; la aparición en ciertos animales, como los monos y equinos, de cuadros clínicos que pudieran relacionarse con los observados con el hombre; la existencia de vectores y reservorios del virus, etc. Unicamente en posesión de estos datos, puede orientarse el diagnóstico clínico que en última instancia, toca al laboratorio confirmar.

CUADROS NOSOLÓGICOS

Una entidad nosológica bien caracterizada es la fiebre amarilla. En las formas clínicas de curso regular, se observa durante el período de estado la triada sintomática que define la enfermedad: hematemesis, ictericia y albuminuria. La bradicardia relativa o signo de Faget es también de aparición casi constante. El hallazgo de ese conjunto sintomático, brinda firme apoyo al diagnóstico clínico que, sin embargo, debe siempre contemplarse a la luz de los datos epidemiológicos. En los casos fatales el estudio histológico del hígado, proporciona datos muy valiosos aunque el diagnóstico etiológico sea del dominio del laboratorio.

CUADROS ENCEFALÍTICOS*

Como quedó ya dicho, sólo unos cuantos virus Arbor producen regularmente cuadros encefalíticos en el hombre. En América son los virus de las encefalitis equinas del Este, del Oeste y de Venezuela, el de la encefalitis de St. Louis, el virus Ilhéus que se ha encontrado en Trinidad y Centroamérica y el virus Powassan que es transmitido por garrapatas en algunas zonas boscosas del Canadá. También dan lugar a cuadros encefalíticos, los virus que forman parte del llamado complejo transmitido por garrapatas, que tienen su asiento principal en Rusia y en la región de Europa comprendida desde el mar Báltico hasta los Balcanes. En las Islas Británicas la encefalomiелitis de los carneros es conocida desde hace más de un siglo; propia de Australia es la encefalitis del Valle de Murray. Finalmente, forma parte de este grupo el virus de la encefalitis japonesa B localizada en una extensa franja territorial del lejano Oriente. Se jus-

* Se trata en realidad de encefalomiелitis, sin embargo, para simplificar se ha adoptado el término de "encefalitis".

tífica hacer la descripción general de los cuadros clínicos producidos por los virus Arbor encefalitógenos, en virtud de que las pequeñas diferencias que hay entre los cuadros individuales no permiten diferenciarlos entre sí. El proceso se desarrolla en dos fases a las que separa un corto intervalo asintomático. La primera, o fase sistémica, encaja en la descripción que hemos hecho líneas arriba del síndrome febril indiferenciado, tan común en las infecciones por virus Arbor. La segunda es la fase encefalítica propiamente dicha. La infección puede ser inaparente, terminar en la fase inicial sistémica, o bien, invadir el sistema nervioso central. En este último caso los síntomas y signos más frecuentes en el adulto son fiebre, cefalea, rigidez de nuca y temblores. A éstos se añade perturbaciones psíquicas, disartria, vómitos, paresia o parálisis generalmente espástica con reflejos tendinosos normales o exagerados, signos de irritación piramidal y depresión del sensorio que va desde la letargia hasta el coma, precursor, a veces, de la muerte. Las convulsiones son raras en los adultos. Por lo regular la enfermedad no dura más de una semana.

En los niños la fiebre alcanza cifras más elevadas, la irritabilidad es mayor, la tendencia a la confusión y el coma más frecuente y las parálisis de la neurona motora superior, de aparición regular, revisten características graves. El ataque a los pares craneanos recae de manera preponderante sobre los nervios oculomotores. Las fontanelas se encuentran tensas, hay vómitos y nistagmo y a veces se presentan crisis oculóginas. Hay además, convulsiones sobre todo en los niños menores de un año que las presentan en el 90% de los casos. En los niños la enfermedad dura dos semanas o más.

La biometría hemática muestra tendencia a la leucocitosis con neutrofilia que a veces puede llegar a cifras muy elevadas, simulando reacciones leucemoides como en la encefalitis EEE y japonesa B. El líquido cefalorraquídeo muestra pleocitosis alta, siendo habitual encontrar 1000 ó más células con predominio inicial de polimorfonucleares. Las proteínas suelen estar ligeramente aumentadas, pero las cifras de glucosa permanecen dentro de los límites normales. El diagnóstico diferencial es difícil de establecer, no sólo en las distintas encefalitis producidas por virus Arbor, sino también con todos los procesos de esta índole a que dan lugar otros virus, entre los cuales cabe mencionar los poliovirus, algunos virus ECHO y Coxackie, el virus del herpes simple, el de la rabia y algunos otros que producen exantemas, como los del sarampión, viruela y varicela. Estos últimos forman parte del grupo que ocasionan las encefalitis llamadas postinfecciosas, ya que la complicación encefalítica sobreviene, la mayoría de los casos, una vez que han remitido los síntomas propios de la enfermedad inicial.

Fuera de los virus, existen procesos encefalíticos de diversa etiología, que deben también ser considerados en el diagnóstico diferencial. Entre los principales figuran: encefalitis de naturaleza infecciosa como la tuberculosa; los abscesos cere-

brales de distinta etiología; traumatismos craneoencefálicos, hemorragias subaracnoideas, hematomas subdurales; procesos encefalíticos por causas metabólicas v.gr. diabetes; enfermedades degenerativas y de causas desconocidas, como la esclerosis múltiple; intoxicaciones exógenas, etc.

Al diagnóstico etiológico se llega por medio de las reacciones serológicas que enunciadas en orden decreciente de especificidad, son: pruebas de neutralización, fijación de complemento e inhibición de la hemaglutinación. En las regiones endémicas los hallazgos son difíciles de interpretar debido a que las infecciones previas, causadas por distintos virus de un mismo grupo, amplían y acentúan las reacciones cruzadas que existen entre ellos.

Los intentos para aislar el virus, tanto en la sangre como del líquido cefalorraquídeo, sólo en pocas ocasiones tienen buen éxito. En los casos fatales, hay mayor probabilidad de aislar el virus del cerebro.

La imagen histopatológica en las encefalitis por virus Arbor, es esencialmente la misma. La neuronofagia de las células nerviosas por la microglía y los macrófagos constituyen la reacción histológica primaria. El sistema nervioso central puede estar atacado a todos los niveles; pero las lesiones predominan en los ganglios basales, el tallo cerebral y el cerebelo. Secundariamente se presenta infiltración linfocitaria perivascular, seguida ya sea de gliosis, necrosis o de ambas cosas, con formación quística.

Un capítulo muy importante de la patología de las encefalitis por virus Arbor, es el de las manifestaciones postencefalíticas. Todas las encefalitis por virus Arbor son capaces de dejar secuelas en las esferas motora, intelectual y emocional. Tal vez desde este punto de vista sea la EEE la más agresiva, como lo demostraría el estudio de la evolución seguida por los pacientes que sobrevivieron a la epidemia de Massachusetts ocurrida en 1938.⁵ Nueve pacientes que sobrevivieron fueron seguidos durante un período de 9 años. Tres tenían hemiplegia y deterioro mental que requirió hospitalización permanente; uno, epilepsia crónica con deficiencia mental; otro, signos neurológicos residuales e inestabilidad emocional. Sólo uno de los pacientes se recuperó, y el estudio del 9% no pudo proseguirse. La muerte de los dos enfermos restantes se atribuyó a la encefalitis que habían padecido.

La encefalitis de St. Louis trae consigo un número menor de secuelas que la encefalitis equina del Este, ocupando las EEO y la japonesa un lugar intermedio entre las dos anteriores. Sin embargo, algunos investigadores insisten en que desde el punto de vista de las secuelas, los resultados, dentro de la misma enfermedad, puede variar de un brote a otro, por aumento o disminución de la virulencia del agente causal. El estudio de las secuelas producidas por el virus de la EEO durante un brote que fue estudiado en la Universidad de Colorado,⁶ apoyaría ese punto de vista. El estudio incluyó tres niños de seis semanas de edad y doce adultos entre los 17 y 58 años. Los pacientes fueron estudiados periódicamente du-

rante seis meses desde el punto de vista neurológico y psicológico. Los tres niños habían presentado fiebre alta y convulsiones focales durante la enfermedad aguda. Seis meses después, no presentaban deterioro mental. El principal defecto que se encontró en ellos fue cierta incoordinación motora y torpeza para utilizar alguno de sus miembros, en relación con el simétrico.

Nueve de los doce adultos tuvieron secuelas: seis se consideraron graves y tres moderadas. La gravedad de las mismas guardó relación directa con la duración del estado comatoso experimentando durante la enfermedad aguda. Dichas secuelas consistieron en rigidez de la nuca, disartria, facies inexpresiva, pérdida de peso y trastornos orgánicos y funcionales diversos. Todas ellas en lugar de mejorar, se agravaron con el tiempo.

Actualmente el problema de las secuelas postencefalíticas por virus Arbor, está siendo objeto de cuidadosa revisión por parte de un grupo de investigadores en el Estado de California.^{7, 8} La casuística comprende 634 sujetos que padecieron encefalitis equina del Oeste y 350 que tuvieron encefalitis de St. Louis durante los últimos 12 años. Cerca del 60% de estas personas se han examinado periódicamente durante los últimos 7 años, en 13 clínicas especializadas. Los autores del estudio han llegado a la conclusión de que en la encefalitis equina del Oeste, la edad es el factor decisivo que determina la frecuencia y gravedad de las secuelas observadas. Finley lo expresa con estas palabras: "durante la infancia cada mes de vida que pasa parece ofrecer al niño una protección más frente a las graves secuelas de la encefalitis equina del Oeste". La frecuencia de las secuelas, que fue de 56% en los niños menores de un mes, descendió a 41% en los de edad comprendida entre 1 y 2 meses, con la circunstancia de que, en los primeros, todas las secuelas fueron graves, mientras que en los segundos, únicamente pudieron calificarse como tales el 16% de dichas secuelas.

En los niños de 2 a 3 meses de edad la cifra global de secuelas descendió a 28%, de las cuales sólo el 11% se consideraron graves. La disminución en frecuencia y gravedad se acentúa progresivamente después de los tres meses de edad; ningún niño entre 1 y 2 años de edad, de los 24 examinados, tuvo trastornos motores o de conducta que fueran apreciables. Sin embargo, los niños mayores de un año exhibieron también esporádicamente daños de consideración.

En los lactantes las secuelas observadas incluyeron retardo mental, convulsiones y trastornos motores que involucraron los sistemas piramidal, extrapiramidal y cerebeloso. A partir de un año de edad, hasta la adolescencia, el hallazgo más común fue una parésia localizada en uno o varios miembros. La deficiencia mental fue rara y poco marcada en este grupo.

En el estudio de California se recalca la importancia de las secuelas convulsivas que, como las otras manifestaciones postencefalíticas, siguen la misma pauta descendente a medida que la edad aumenta. Además, su aparición se relaciona también con la gravedad de la infección aguda que se haya experimentado. Los

autores llegan a la conclusión de que las convulsiones no aparecerán en el curso de la vida de aquellos individuos que no las presentaron durante el ataque de encefalitis. En cambio, si la encefalitis se acompaña de convulsiones, éstas recurrirán en la tercera parte de los casos aproximadamente. En ocasiones se las ha visto aparecer hasta dos años después del ataque agudo, pero se ignora si ocurre otro tanto al llegar la adolescencia.

Desde el punto de vista de la producción de secuelas, la encefalitis de St. Louis es más benigna que la encefalitis equina del Oeste.⁹ La razón de esa diferencia puede explicarse, en parte, por el hecho de que la encefalitis de St. Louis raras veces ataca a niños menores de un año. Se estima que alrededor del 6% de los adultos presentan secuelas consistentes la mayoría de las veces, en dificultades ligeras de la marcha y trastornos neurológicos residuales casi siempre de poca intensidad, como son: cefalea, irritabilidad, pérdida de la memoria y somnolencia.

La encefalitis japonesa B deja en pos de sí un cortejo sintomático parecido al anterior.¹⁰ En las encefalitis rusas, especialmente si son de curso grave, se ha descrito como secuela característica la parálisis y atrofia de los músculos de la cintura escapular.

En lo que se lleva dicho, a propósito de las secuelas, llama la atención que no se hayan mencionado las de naturaleza parkinsoniana que con tanta frecuencia se relacionaron con la enfermedad de Von Economo. Actualmente se acepta que las secuelas parkinsonianas postencefálicas por virus Arbor, sólo se observan de manera excepcional. En los ancianos con antecedentes de haber padecido encefalitis, el parkinsonismo más bien debe relacionarse con las alteraciones vasculares propias de esa edad.

Otro concepto importante que debe recalcar es que las encefalitis de la etiología que consideramos, nunca siguen un curso crónico. Las alteraciones que sobrevienen años después de la enfermedad aguda, cuando ésta se presentó en la infancia, traducen el ataque a los centros cerebrales en vías de maduración cuyas potencialidades funcionales sólo se manifiestan en el curso del desarrollo. La interferencia con la maduración cerebral, dice Finley,¹¹ puede no ser ostensible hasta meses o años más tarde, cuando las funciones intelectuales y de la conducta, se hacen normalmente aparentes. En consecuencia, no deben interpretarse como el resultado de la marcha progresiva de la encefalitis aguda.

No existe tratamiento específico de los padecimientos causados por virus Arbor. El conocimiento de los ciclos de transmisión, permite adoptar medidas preventivas que pueden ser de gran utilidad. Con excepción de la vacuna contra la fiebre amarilla cuya eficacia es bien conocida, no se dispone de otros productos similares para combatir en la práctica los padecimientos producidos por virus Arbor.

BIBLIOGRAFIA

1. Tigertt, W. D. y Hammon, W. M.: *Japanese B encephalitis: A complete review of experience on Okinawa 1945-1949*. Am. J. Trop. Med., 30: 689-722, 1950.
2. La Veck, C. D.; Winn, J. F. y Welch, S. F.: *Inapparent infection with western equine encephalitis virus: epidemiologic observations*. Am. J. Pub. Health., 45: 1409-1416, 1955.
3. Rauzenbofer, E. R.; Alexander, E. R.; Beadle, L. D.; Bernstein, A. y Pickard, R. C.: *St. Louis encephalitis in Calvert City, Kentucky 1955. An epidemiologic study*. Am. J. Hyg., 65: 147-161, 1957.
4. Souhtham, C. M.: *Serologic studies of encephalitis in Japan. II. Inapparent infections by Japanese B encephalitis virus*. J. Infect. Dis., 99: 163-169, 1956.
5. Ayres, J. C. and Feemster, R. F.: *The sequelae of eastern equine encephalomyelitis*. New England J. Med., 240: 960-962, 1949.
6. Mulder, D. W.; Parrott, M. y Thaler, M.: *Sequelae of western equine encephalitis*. Neurology, 1: 727, 1947.
7. Finley, K. H.; Longshore, W. A.; Jr., Palmer, R. J.; Cook, R. E. y Riggs, N.: *Western equine and St. Louis encephalitis-preliminary report of a clinical follow-up study in California*. Neurology, 5: 223, 1955.
8. Palmer, R. J. y Finley, K. H.: *Sequelae of Encephalitis: Report of a study after the California epidemic*. California Med., 84: 98-100, 1956.
9. Bredeck, J. F.; Broun, G. O.; Hempelmann, T. C.; McFadden, J. F. y Spector, H. I.: *Follow-studies of the 1933 St. Louis epidemic of encephalitis*. J.A.M.A., 111: 15, 1938.
10. Simpson, T. W. y Meiklejohn, G.: *Sequelae of Japanese B Encephalitis*. Am. J. Trop. Med., 27: 727, 1947.
11. Knox, H. Finley.: *Central Nervous system involvement by viruses*. International J. Neurol, 1: 256-269, 1960.