

Virus Powassan (flavivirus)

La encefalitis por el virus Powassan se ha documentado en Rusia, Canadá y Estados Unidos. Sólo se han descrito 4 casos de encefalitis Powassan en Estados Unidos desde el 2000 (dos en Maine, uno en Michigan y otro en Nueva York). El virus pasa por un ciclo de dos fases, durante las cuales vive en las garrapatas y en pequeños mamíferos. El virus Powassan es el arbovirus más parecido a los herpesvirus, ya que en varios casos de infección por este patógeno se ha observado afectación del lóbulo temporal. Se calcula que un 35% de los pacientes que sobreviven a la enfermedad quedan con secuelas neurológicas («Outbreak of Powassan encephalitis», 2001).

Virus de la encefalitis de Murray Valley (enfermedad X de Australia; flavivirus)

El virus de la encefalitis de Murray Valley ha causado brotes epidémicos en la región de Murray Valley (Australia) y casos esporádicos en Nueva Guinea. Los brotes tienen lugar en los meses de verano después de años de intensas lluvias. Este virus tiene un ciclo de dos fases: en la primera habita en los mosquitos de las especies *Culex* y *Aedes* y en la segunda, en las aves acuáticas. En las zonas donde suelen producirse brotes epidémicos se lleva a cabo una estricta vigilancia epidemiológica, así como el control de los mosquitos y aves.

La enfermedad se caracteriza por una fase prodrómica de entre 2 y 5 días que progresa rápidamente a encefalitis. La mayoría de los pacientes están en coma cuando el médico los ve por primera vez. El tratamiento consiste en medidas de apoyo. Se observan secuelas neurológicas (déficits cognitivos, paraplejía, marcha atáxica) en el 40% de los casos leves o moderados y en todos los pacientes que se recuperan del coma.

Virus de la encefalitis transmitida por las garrapatas (flavivirus)

La encefalitis transmitida por las garrapatas (ETG) se observa en una zona amplia de Europa y en la antigua Unión Soviética. Esta área se corresponde con el área de distribución de las garrapatas de la familia *Ixodidae* (ixódidos), que son los vectores del microorganismo. El virus de la encefalitis centroeuropea y el virus de la encefalitis de la primavera-verano de Rusia son subtipos del virus de la encefalitis transmitida por las garrapatas, y ambos pasan un ciclo de dos fases, entre las garrapatas y diferentes roedores salvajes y animales de cría. La transmisión de la infección a los humanos también puede producirse por la ingestión de leche de cabra no pasteurizada.

La encefalitis centroeuropea es una enfermedad bifásica que cursa con fiebre seguida de una segunda fase en la que aparece meningitis aséptica, encefalitis, mielitis o radiculitis. La tasa de mortalidad es del 1-2%. La encefalitis de la primavera-verano de Rusia es una enfermedad febril indolora, más prolongada que la enfermedad febril de la encefalitis centroeuropea, que progresa a meningoencefalitis, con una mortalidad del 20%. Se producen secuelas neurológicas, especialmente paresia braquial, en el 30-60% de los supervivientes. Los anticuerpos están generalmente presentes en el suero cuando aparecen los primeros síntomas de la enfermedad neurológica. Se dispone de una vacuna y de inmunoglobulinas para la ETG para la profilaxis pre y postexposición. Las inmunoglobulinas deben administrarse un máximo de 4 días después de la picadura de la garrapata. La vacuna contra la ETG protege también frente a la fiebre hemorrágica de Omsk (una enfermedad hemorrágica transmitida por las garrapatas cuyas áreas geográficas de prevalencia se solapan con las de la encefalitis de la primavera-verano de Rusia).

Virus del mal de Louping (flavivirus)

El mal de Louping se reconoció por primera vez como una enfermedad neurológica en las ovejas de Escocia a principios del siglo XIX. El virus se distribuye entre varias especies de animales de cría en Gran Bretaña e infecta a los humanos a través de la picadura de la garrapata, y a los trabajadores de los mataderos y veterinarios mediante la exposición directa a las ovejas infectadas. La enfermedad es bifásica en los humanos, con una fase inicial caracterizada por síntomas gripales, seguida de una fase de remisión. A continuación, aparece la segunda fase con meningoencefalitis. El diagnóstico se hace mediante aislamiento del virus en el LCR o detección de concentraciones elevadas de anticuerpos en el LCR. El subtipo occidental de la vacuna anti-ETG puede conferir protección cruzada. El virus de Negishi (flavivirus) está antígenicamente relacionado con el virus del mal de Louping y causa encefalitis en Japón y China.

Virus de la enfermedad de Kyasamur Forest (flavivirus)

La enfermedad de Kyasamur Forest es una patología bifásica transmitida por las garrapatas, en la cual la fiebre hemorrágica se sigue de remisión y a continuación de meningoencefalitis. En el estado de Mysore en India se utiliza una vacuna inactivada con formalina. La enfermedad es endémica en esta zona.

Virus de Rocio (flavivirus)

El virus de Rocio desencadenó un brote epidémico de encefalitis en el estado de São Paulo en Brasil entre 1975 y 1976. La mortalidad fue del 4%. El 20% de los pacientes que sobrevivieron a la enfermedad quedó con secuelas neurológicas (alteraciones cerebelosas y motoras y trastornos neuropsiquiátricos). Se piensa que este virus pasa un ciclo con dos fases: una en los mosquitos de la especie *Aedes* y otra en las aves salvajes.

Virus de la fiebre del valle del Rift (bunyavirus)

La fiebre del valle del Rift cursa generalmente como una enfermedad gripal, pero se han descrito casos de hemorragia, hepatitis, meningoencefalitis y retinopatía. Los síntomas más frecuentes son fiebre, cefalea, dolor retroorbitario y pérdida de la visión. Se observan retinitis macular y perimacular con hemorragia y edema retinianos. El virus vive en una serie muy amplia de mosquitos y animales domésticos grandes. La fiebre del valle del Rift afecta a Egipto, Sudán, Mauritania y otros países de África oriental, África occidental y sur de África. Las zonas más afectadas son aquellas donde existe una alta densidad de mosquitos relacionada con las estaciones húmedas o con la construcción de embalses, diques y presas en los ríos. Se ha desarrollado una vacuna inactivada con formalina para proteger al personal de los laboratorios de microbiología y a los veterinarios que trabajan en las zonas donde la enfermedad es prevalente.

Virus Toscana (flebovirus)

El virus Toscana es un arbovirus neurotrópico transportado por flebótomos que se aisló por primera vez en 1971. Se ha convertido en la primera causa de meningitis vírica de verano en Italia, con un 30-50% de los casos en algunas series (v. Charrel et al, 2005; Valassina et al, 2003). Posteriormente se han descrito otros casos humanos de meningitis en muchos países europeos, entre ellos Francia, España y Portugal.

(Charrel et al, 2005). El reservorio del virus Toscana es con toda probabilidad el vector, la especie *Phlebotomus* (moscas de la arena). Después de un período de incubación de unos días a 2 semanas, la infección por el virus Toscana produce una enfermedad febril autolimitada, de inicio súbito, o varios síndromes en el SNC (meningitis, encefalitis o meningoencefalitis), que pueden ser graves y asociarse a coma y enfermedad sistémica (exantema, adenopatía, hepatoesplenomegalia, afectación renal y diátesis hemorrágica). Los pacientes suelen tener cefalea (100%), fiebre (76-97%), náuseas y vómitos (67-88%) y mialgias (18%). Se produce rigidez de nuca en el 50-95% de los casos. El diagnóstico se realiza mediante serología inmunoenzimática y detección de secuencias del virus Toscana en el LCR por técnicas de PCR.

Rabia

La rabia es una causa importante de encefalitis en todo el mundo, con una tasa de mortalidad cercana al 100%. Se trata de una enzootia existente en todos los continentes, a excepción de Australia y la Antártida, así como ciertas islas (Gran Bretaña, Irlanda, Islandia, Japón, Nueva Zelanda, Hawái, Bahamas y Bermudas). Los reservorios de la infección son los murciélagos, los perros no vacunados y los carnívoros salvajes (mofetas, mapaches, zorros, coyotes, lobos). En Estados Unidos la mayoría de las infecciones que se observan en humanos están relacionadas con la exposición a murciélagos, sin que pueda documentarse muchas veces la existencia de una mordedura o arañazo. Aunque rara vez, se ha informado también de casos de transmisión a humanos por vía respiratoria. En 2004, cuatro receptores de riñón, hígado y un segmento arterial de un donante de órganos murieron durante el mes siguiente al trasplante por una encefalitis caracterizada por rápido deterioro neurológico, convulsiones, insuficiencia respiratoria y delirio agitado que progresó a coma. Posteriormente, se identificó la rabia como causa y se descubrió que el donante tenía una historia de una posible mordedura de murciélago antes de morir por una causa no relacionada (hemorragia subaracnoidea) (Srinivasan et al, 2005).

El período de incubación suele ser de entre 1 y 2 meses, pero puede variar entre 1 semana y varios años. La enfermedad tiene una fase prodrómica en la que se observan fiebre, cefalea, parestesias y dolor local en el lugar donde se ha producido la inoculación del virus. La fase prodrómica se sigue de un cuadro neurológico agudo, seguido de coma. Los casos en los cuales predomina la agitación se denominan rabia *furiosa*. Las características neuroanatomopatológicas más sobresalientes de la enfermedad son las inclusiones intraneuronales (cuerpos de Negri) (Fig. 57B.6) y los cambios inflamatorios. Estas alteraciones se observan fundamentalmente en el tronco encefálico y el sistema límbico. Hasta un 80% de los pacientes presenta hidrofobia o aerofobia: espasmos de los músculos de la faringe y de la nuca que duran entre 1 y 5 minutos. Estos espasmos aparecen cuando el paciente intenta tragar o cuando se produce estimulación táctil, auditiva, visual u olfativa. Se cree que los espasmos son una respuesta protectora exagerada del aparato respiratorio. Conforme la enfermedad progresa, la frecuencia de los episodios espasmódicos va aumentando y se acompañan de agitación, alucinaciones, hiperactividad del sistema nervioso autónomo y crisis convulsivas. La temperatura corporal puede llegar hasta los 41 °C. El 20% de los pacientes presenta rabia parálitica o mielítica, caracterizada por parestesias, debilidad y parálisis flácida de la extremidad en la que el paciente ha sido mordido por el animal. La rabia parálitica suele estar asociada con las cepas del virus que portan los murciélagos.

El diagnóstico debe sospecharse en cualquier paciente que presente un cuadro de enfermedad encefalítica agitada o parálitica y tenga ante-



FIGURA 57B.6 Neuronas del hipocampo en la encefalitis de la rabia humana. El citoplasma de estas neuronas tiene uno o más cuerpos de inclusión de Negri ovales o redondeados. (Tinción con hematoxilina-eosina, aumento original X350.) (Cortesía de R. Kim.)

cedentes de exposición a los animales que actúan como reservorio del virus. Si no es posible obtener la anamnesis, la rabia debe incluirse en el diagnóstico diferencial de cualquier encefalitis que progrese rápidamente a coma, especialmente si el paciente vive o ha viajado a una zona endémica. Para el diagnóstico diferencial de la rabia deben tenerse en cuenta las intoxicaciones, la encefalitis posvacunación, el tétanos y la fobia a la rabia (un trastorno psiquiátrico que consiste en una respuesta ansiosa a la mordedura de un animal). El tétanos tiene un período de incubación más corto que la rabia (< 2 semanas) y el análisis del LCR da resultados normales.

Los métodos más rápidos para el diagnóstico ante mórtem son la inoculación intracerebral a ratones de saliva del paciente, el estudio anatomopatológico de muestras de la piel de la cara o el cuello en la zona donde nace el pelo y las preparaciones de microscopia de la córnea para la detección del antígeno de la rabia mediante inmunofluorescencia. La presencia de anticuerpos neutralizantes en el suero y LCR de los pacientes no inmunizados es diagnóstica, pero se trata de métodos poco sensibles. La enfermedad activa produce valores elevados de anticuerpos (> 1:5.000), lo cual puede ser útil para el diagnóstico de la rabia aguda en un paciente previamente inmunizado. Los valores elevados también sirven para diferenciar entre la rabia y la encefalomieli-

tis postvacunación asociada con vacunas derivadas del tejido nervioso de animales. Se han desarrollado protocolos de PCR para la detección de secuencias del virus de la rabia a partir de muestras de tejido encefálico (Wacharapluesadee y Hemachudha, 2001).

Las mordeduras y arañazos y el contacto de las mucosas con la saliva de un animal que actúe como reservorio del virus se consideran exposición. Además, cualquier antecedente de exposición a murciélagos, incluso en los casos en los que no puede documentarse la existencia de mordedura o arañazo, debe considerarse una exposición importante. Las heridas superficiales causadas por murciélagos tienen un alto riesgo por la capacidad de las variantes de rabia del murciélago de infectar y multiplicarse en fibroblastos y células epiteliales. El LCR y otros líquidos corporales de los pacientes con rabia son muy contagiosos, por lo que deben tomarse las medidas de precaución oportunas. La terapia y la profilaxis posteriores a la exposición consisten en el tratamiento de la herida y la administración inmediata de varias dosis de la vacuna antirrábica e inmunoglobulinas si el paciente no está inmunizado (Rupprecht y Gibbons, 2004). La herida se lava con agua y jabón y a continuación se aplica povidona yodada. Se debe administrar la vacuna antirrábica de células diploides humanas (VARCDH), la vacuna antirrábica absorbida o la vacuna antirrábica con embriones de pollo purificada por vía intramuscular (en el deltoides o en el músculo de la paleta anterolateral del muslo) los días 0, 3, 7, 14 y 28 (Rupprecht y Gibbons, 2004). A los pacientes ya inmunizados se les administra la vacuna los días 0 y 3. Las VARCDH se utilizan en muchos países y representan una mejora con respecto a las fabricadas con productos derivados del tejido nervioso de animales (generalmente ovejas). Con este último tipo de vacunas se ha informado de un caso de síndrome de Guillain-Barré y de encefalomiелitis diseminada cada 2.000 vacunaciones y de otras complicaciones neurológicas menos graves (1 caso por cada 120 vacunaciones). La inmunoglobulina de la rabia humana (20 UI/kg) se administra una sola vez, lo antes posible después de la exposición (hasta un máximo de 7 días después de la administración de la primera dosis de la vacuna) al comienzo de la profilaxis en el caso de los pacientes que no estaban vacunados antes de la exposición. Debe administrarse la mayor cantidad posible de la dosis en la zona en la que se ha producido la herida. El resto de la dosis se administra por vía intramuscular en una zona distante de aquella en la que se ha administrado la vacuna. Dado que las inmunoglobulinas de la rabia humana pueden original' una supresión parcial de la producción de anticuerpos, no debe excederse la dosis recomendada.

Las autoridades sanitarias responsables de la salud pública deben ser consultadas antes de empezar la profilaxis posterior a la exposición para evitar la vacunación innecesaria y colaborar en el control adecuado del animal afectado del que se sospecha que ha transmitido la infección al paciente (confinamiento o realización de pruebas). Se considera improbable que un gato o un perro que ha sido vacunado dentro de los 3 años anteriores sea la fuente de la infección, pero aun así deben ser confinados y observados durante 10 días. Si está enfermo, el animal debe ser sacrificado y el cerebro será examinado en un laboratorio de salud pública mediante métodos de inmunohistoquímica para detectar el antígeno del virus de la rabia. Los animales salvajes pertenecientes a especies de las que se sabe que están infectadas en función de los datos a disposición de las autoridades sanitarias, deben considerarse en principio como afectados por la rabia, hasta que los resultados de las pruebas de laboratorio demuestren lo contrario. El tratamiento puede suspenderse si el animal permanece sano después de 10 días de observación o si se confirma que no es portador del antígeno del virus de la rabia una vez sacrificado.

La profilaxis previa a la exposición se administra a las personas que trabajan con animales, veterinarios, trabajadores de laboratorios

e individuos que van a viajar a una zona endémica. Se administran inyecciones de 1 ml de la VARCDH por vía intramuscular o de 0,1 ml por vía subcutánea los días 0, 7 y 21 o 28.

Ha habido un caso ampliamente descrito y satisfactorio del tratamiento de un paciente con rabia clínica que no había recibido previamente profilaxis posterior a la exposición (Willoughby et al, 2005). Se trataba de una chica de 15 años que desarrolló rabia clínica un mes después de la mordedura de un murciélago. Fue tratada con inducción del coma con EEG con patrón brote-supresión con midazolam y ketamina, suplementados con barbitúricos y benzodiazepinas. El tratamiento antivírico incluyó ribavirina IV (carga de 33 mg/kg seguido de 16 mg/kg cada 6 horas) y amantadina enteral (200 mg/día). Aún no se han descrito fallos, pero tampoco otras curaciones satisfactorias de la rabia sintomática con este régimen terapéutico.

Encefalitis vírica por Chandipura

El virus Chandipura, miembro de la familia *Rhabdoviridae* transmitido por flebotomos (moscas de la arena), se aisló en la India de humanos con fiebre (1965) y encefalopatía (1980) y se ha asociado a una «encefalitis» epidémica infantil durante la estación de los monzones en Andhra Pradesh y Maharashtra en el sur de la India en 2003 y en el estado de Gujarat (India) en 2004 (Rao et al, 2004). Se ha cuestionado si estos «ataques cerebrales epidémicos» fueron encefalitis reales por virus Chandipura con invasión e infección del parénquima cerebral. Las enfermedades tenían signos del síndrome de Reye con vómitos, edema cerebral y LCR normal, pero sin anomalías hepáticas y, en algunos, la TC mostró lesiones en el territorio de la arteria cerebral media compatibles con una patología arterial (John, 2004; Sejvar, 2006). Además, estos casos apuntan a grupos de enfermedad neurológica grave a veces por una supuesta mayor actividad del insecto vector. Deben ser extremadas la vigilancia, las investigaciones coordinadas epidemiológicas y analíticas y las actividades de salud pública para el diagnóstico, el tratamiento y la prevención.

Virus Hendra y Nipah

Desde 1995 la aparición de una serie de zoonosis antes desconocidas en el sudeste asiático y Oceanía ha conducido al descubrimiento de nuevos virus de los murciélagos y el ganado que causan encefalitis en los seres humanos (Mackenzie et al, 2001).

Virus Hendra

En 1994-1995 se descubrió en Hendra (Australia) un nuevo paramixovirus que se denominó *Australian equine Morbillivirus*. Este microorganismo fue el origen de una enfermedad respiratoria mortal en varios caballos de carrera y en sus entrenadores, y de encefalitis mortal en dos caballos y en un ganadero. Ahora se ha descubierto que el virus Hendra puede causar neumonía aguda, meningitis aséptica y encefalitis tardía. Se cree que la diseminación del microorganismo del caballo al hombre se produce a través del contacto directo con las secreciones y líquidos corporales del animal infectado. Se ha observado también que los murciélagos son reservorios, ya que en ellos se han encontrado anticuerpos para el virus Hendra.

Virus Nipah

El virus Nipah es otro paramixovirus. Está estrechamente relacionado con el virus Hendra y se descubrió en 1999, cuando se estaba in-

vestigando un brote epide'mico de encefalitis en Malasia. Un brote aún mayor de la enfermedad en cerdos y humanos duró desde septiembre de 1998 hasta abril de 1999 y produjo 265 casos de infección en seres humanos, 105 muertes y la destrucción de más de un millón de cerdos. Se han producido otros brotes en la India. Las manifestaciones clínicas de la encefalitis producida por el virus Nipah son fiebre, cefalea, mialgias, somnolencia, estupor y coma (Goh et al, 2000). La mayoría de pacientes de los brotes iniciales en Malasia y Singapur presentaban una historia de contacto directo con cerdos. Estudios posteriores sugieren que los murciélagos (especie *Pteropus*) son un reservorio importante natural del virus.

Lyssavirus de los murciélagos de Australia

El *lyssavirus* de los murciélagos de Australia fue descubierto en 1996 cuando se estaba investigando la muerte de dos personas que trabajaban con murciélagos. Estos pacientes presentaban síntomas y signos compatibles con encefalitis por el virus de la rabia. Se trata de un virus muy similar al de la rabia, y probablemente ha colonizado nichos ecológicos que, de lo contrario, hubiesen sido ocupados por este virus (un microorganismo que no existe en Australia). La vacunación y las medidas de cuarentena son igualmente eficaces para ambos virus.

Sarampión

A pesar de que existe una vacuna eficaz, el sarampión sigue siendo una enfermedad muy contagiosa. El contagio se produce por vía respiratoria y el sarampión todavía es una causa importante de ceguera y muerte entre los niños de los países subdesarrollados. También en los países desarrollados se producen brotes esporádicos. El sarampión se eliminó de Estados Unidos en el 2000, pero siguió siendo endémico en todo el mundo. En 2005, se desencadenó una infección en Indiana por una niña de Rumania no vacunada que estaba incubando el sarampión (Parker et al, 2006). Se identificaron 34 casos de sarampión por esta exposición, un 94% de ellos en niños no vacunados. El riesgo de futuros brotes persistirá mientras el sarampión sea endémico en el mundo y subpoblaciones de Estados Unidos sigan sin vacunarse por motivos culturales o religiosos.

Los cuatro síndromes neurológicos principales que produce el sarampión son: encefalitis aguda, encefalomiелitis postviral, encefalitis con cuerpos de inclusión del virus del sarampión y panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE). La encefalitis aguda por sarampión y la encefalomiелitis postviral se caracterizan por fiebre, exantema maculopapuloso, tos, rinitis y manchas de Koplik. En casos por lo demás sin complicaciones, pueden observarse pleocitosis del LCR y lentificación del EEG, pero en el sarampión normal la encefalitis franca es infrecuente. La queratitis y ulceraciones de la córnea se observan en niños con sarampión en los que existía previamente una situación de desnutrición, especialmente deficiencia de vitamina A. Se recomienda la administración de complementos de vitamina A a altas dosis (400.000 UI en todas las edades) en aquellas zonas donde la avitaminosis A es frecuente o en las que existen tasas de mortalidad por el sarampión superiores al 1%. La encefalitis postinfecciosa tiene una tasa de prevalencia de aproximadamente 1 por cada 1.000 casos y aparece por lo general 2 semanas después del exantema.

La encefalitis con cuerpos de inclusión del virus del sarampión es una enfermedad que causa demencia de progresión rápida. Se caracteriza por cambios de comportamiento, mioclonías, crisis epilépticas focales o generalizadas refractarias al tratamiento y *delirium* o coma. El cuadro aparece entre 1 y 6 meses después de la exposición al virus

del sarampión en individuos con deficiencias de la inmunidad celular. El paciente está afebril y el LCR es normal. El tratamiento consiste en medidas de apoyo, terapia para la inmunodeficiencia (si es posible) e inmunoglobulinoterapia pasiva.

La panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) es una complicación poco frecuente del sarampión causada por la infección persistente del virus de las neuronas y de la neuroglia. La patogenia de la PEES está relacionada con una maduración defectuosa del virus en las neuronas. La proteína aberrante M (matriz) así como otras proteínas de la envoltura del virus interfieren con el ensamblaje y el desarrollo de nuevas estructuras del microorganismo. El virus permanece en forma intracelular y se propaga mediante contacto entre las células.

La PEES tiene una tasa de incidencia anual de entre menos de 0,1 y 5-6 casos por cada millón en la población no inmunizada. En las zonas donde existen tasas elevadas de incidencia de sarampión en los primeros años de vida, la PEES es responsable de una proporción importante de enfermedades neurodegenerativas de la infancia. Los niños infectados durante los 2 primeros años de vida tienen un riesgo más elevado y los informes de series publicados en la bibliografía demuestran de forma concluyente que la PEES es más frecuente en niños que en niñas. La mediana del intervalo entre la infección aguda por el virus del sarampión y la aparición de la PEES es de 8 años (intervalo, 2-12 años). La primera fase de la enfermedad se caracteriza por cambios de comportamiento o de personalidad y por problemas de rendimiento escolar. En la segunda fase, aparecen mioclonías, crisis epilépticas, espasticidad, movimientos coreoatetósicos o balísticos, ataxia y coriorretinitis. En la fase final se observan atrofia del nervio óptico, tetraplejía, inestabilidad del sistema nervioso autónomo, mutismo acinético y coma. La mayoría de los casos siguen un curso con deterioro progresivo hasta la muerte, que sucede en pocos años. Sin embargo, en algunos casos se observa una fase de estabilización temporal o incluso de mejoría y aproximadamente el 5% de los pacientes tienen una remisión espontánea (Garg, 2002).

En el momento en que aparecen los síntomas neurológicos, las neuronas y la neuroglia contienen cuerpos de inclusión víricos citoplasmáticos y nucleares (Fig. 57B.7), y tanto en el suero como en el LCR se encuentran valores elevados de anticuerpos para el virus del sarampión. El cociente de anticuerpos en el suero/LCR se correlaciona con los niveles de síntesis intratecal de anticuerpos para el virus del sarampión. No se observa pleocitosis del LCR. Las concentraciones de glucosa en el LCR son normales y las de proteínas totales son normales o mayores de lo normal. La sintomatología aguda y el aumento de la presión intracraneal son indicativos de mal pronóstico. Los hallazgos más precoces en la RM son intensidad de señal elevada en las imágenes potenciadas en T2 de la sustancia gris y blanca subcortical en las porciones posteriores de los hemisferios. Durante la segunda fase de la enfermedad, el EEG muestra un patrón generalizado de ondas lentas con periodicidad regular (Fig. 57B.8). Estos complejos pueden durar hasta 3 segundos y se presentan a intervalos regulares (entre 4 y 14 segundos) sobre un fondo de disminución de la actividad cerebral.

Algunos pacientes han mejorado o se han estabilizado después de una o varias pautas de 6 semanas de interferón- α por vía intraventricular a través de un reservorio de Ommaya, empezando con una dosis de 10 U/m² de superficie corporal al día con incrementos diarios hasta alcanzar las 106 U/m² el quinto día, 5 días por semana, combinado con isoprinosina por vía oral (100 mg/kg al día). Se han descrito también casos en los que se ha producido una respuesta a la administración por vía intravenosa de ribavirina en combinación con interferón- α administrado por vía intratecal (Tomoda et al, 2001). El objetivo del tratamiento debe ser la desaparición del antígeno del virus del sarampión en

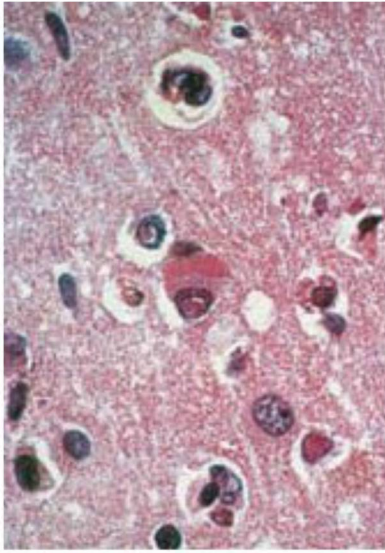


FIGURA 57B.7 Corteza cerebral en la panencefalitis esclerosante subaguda. Una neurona piramidal contiene una inclusión intranuclear de Cowdry tipo A y una Inclusión citoplasmática en forma de puro. Las inclusiones de Cowdry tipo A se observan también en los núcleos de varios neuroglíocitos cercanos. (Tinción con hematoxilina-eosina, aumento original X350.) (Cortesía de R. Kim.)

el LCR. La administración sistémica (subcutánea) de interferón-a en dosis diarias de hasta 5 millones de unidades se ha utilizado junto con interferón-a por vía intratecal para tratar simultáneamente los reservorios periféricos y del tejido glandular y linfóide del virus del sarampión. El tratamiento repetido o prolongado conlleva el riesgo de meningitis, encefalopatía inducida por el interferón-a y toxicidad de las motoneuronas superiores e inferiores.

Se recomienda la inmunización con una vacuna atenuada de los niños con edades entre 12 y 15 meses. La vacuna contra el sarampión es uno de los componentes de la vacuna trivalente para el sarampión, las paperas y la rubéola (SPR). En las zonas donde el sarampión tiene una tasa de prevalencia elevada, la vacunación se realiza antes (a los 6 o 9 meses de edad). Se ha informado de casos de infección mortal después de la administración de la vacuna contra el sarampión en niños que sufrían una inmunodeficiencia grave, pero no existe evidencia epidemiológica de que la vacuna pueda causar PEES.

Rubéola

La infección causada por el virus de la rubéola en niños y adultos suele ser una enfermedad de carácter leve. La infección clínica se caracteriza por exantema maculopapuloso, fiebre y linfadenopatía. Se estima que la encefalomiелitis postinfecciosa es una complicación de la enfermedad en 1 de cada 6.000 casos. Esta complicación neurológica aparece a los 1-6 días después del exantema maculopapuloso.

La rubéola gestacional, especialmente cuando la infección se ha contraído durante el primer trimestre del embarazo, tiene consecuencias graves sobre el feto. El 80% de los niños con rubéola congénita presenta algún tipo de afectación del sistema nervioso. Las manifestaciones clínicas son abultamiento de la fontanela, letargia, irritabilidad y alteraciones del tono muscular. La concentración de proteínas en el LCR es elevada, y el virus puede aislarse en el LCR. Las principales secuelas en los lactantes que sobreviven son retraso mental, pérdida neurosensorial de la audición, alteraciones motoras y posturales, cataratas, retinopatía pigmentaria y cardiopatía congénita. La rubéola congénita es actualmente una enfermedad infrecuente en Estados Unidos, ya que desde la década de 1960 se administra la vacuna con mucha eficacia (Reef et al, 2002).

Tanto la rubéola congénita como la adquirida durante la infancia pueden seguirse de una panencefalitis progresiva de inicio tardío en casos muy ocasionales. Esta enfermedad cursa con un período asintomático prolongado, seguido de deterioro neurológico durante la segunda década de la vida. Se caracteriza por cambios comportamentales, deterioro intelectual, ataxia, espasticidad y crisis convulsivas. Aunque la panencefalitis progresiva asociada con la rubéola puede presentar

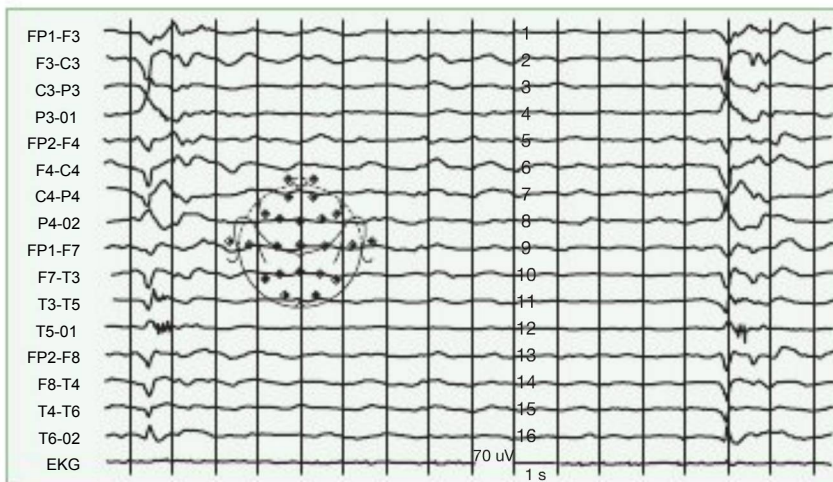


FIGURA 57B.8

Electroencefalograma de un hombre de 23 años con panencefalitis esclerosante subaguda que muestra complejos de ondas lentas a intervalos de aproximadamente 12 segundos. (Cortesía de K. Nudleman.)

algunos de los síntomas y signos de la PEES, los pacientes afectados por la primera enfermedad suelen ser de más edad, tienen un curso clínico más prolongado y no presentan mioclonías generalizadas ni patrones periódicos de brote-supresión en el EEG. Si bien se han descrito algunas remisiones espontáneas, el curso clásico se caracteriza por un deterioro neurológico progresivo que conduce a la muerte al cabo de 8 años. El suero y el LCR de los pacientes contienen anticuerpos IgG antirubéola. En las imágenes de RM se puede observar atrofia cerebral difusa. Debido a las campañas masivas de inmunización con la vacuna atenuada del virus de la rubéola (como componente de la vacuna SPR) a los niños en edad preescolar, la incidencia de encefalomiелitis diseminada aguda asociada con la rubéola ha disminuido de forma drástica. No se recomienda la vacunación postexposición.

Paperas

La infección por el virus de las paperas produce en los niños una enfermedad leve caracterizada por parotiditis. Sin embargo, el virus puede invadir varias visceras, así como el laberinto vestibular y el SNC. En la población no inmunizada, las paperas son una causa frecuente de meningitis aséptica y encefalitis. Antes del comienzo de las campañas masivas de vacunación, el virus de las paperas era la principal causa de meningoencefalitis vírica en Estados Unidos, con más de 200.000 casos en el año 1964. Desde la introducción de la vacunación se ha producido un descenso continuo en la incidencia de infección por este virus y en 2001 se informó de sólo 231 casos en Estados Unidos. La incidencia de meningitis y encefalitis asociadas con las paperas varía, según los brotes epidémicos anuales, entre el 1 y el 70% de los casos de infección por este virus. La meningitis puede preceder a la parotiditis y aparecer sin agrandamiento de la glándula salival en un 40-50% de los casos. En el resto de los pacientes, la meningitis o la encefalitis comienza unos 5 días después de la aparición de la parotiditis. La encefalomiелitis postinfecciosa se presenta en aproximadamente 1 de cada 6.000 casos de rubéola y aparece 7-15 días después de la parotiditis.

En un 20-30% de los pacientes con afectación del SNC se observan crisis epilépticas, pero el seguimiento con EEG generalmente arroja resultados normales. Los pacientes con sintomatología neurológica pueden presentar pocas alteraciones en el EEG y recuperarse con pocas secuelas. Las principales complicaciones son la sordera secundaria a daño a la membrana del laberinto y al transductor auditivo, miелitis e hidrocefalia producida por la replicación del virus en las células ependimarias y coroides.

En la meningoencefalitis de las paperas se observa pleocitosis del LCR (25-500 leucocitos/pl con predominio de linfocitos, aunque ocasionalmente pueden observarse cantidades más elevadas de hasta 3.000 leucocitos por pl). La concentración de proteínas en el LCR es normal o moderadamente elevada y puede encontrarse IgG oligoclonal específica de las paperas. La concentración de glucosa es menor de la normal en el 29% de los casos. El virus de las paperas puede cultivarse a partir del LCR.

La mejor forma de prevenir las paperas es la inmunización mediante la vacuna atenuada a la edad de 12-15 meses y una dosis de recuerdo a los 4-6 años de edad. Esta vacuna es un componente de la vacuna trivalente SPR. Se ha informado de casos infrecuentes de meningitis asociada con el virus de las paperas después de la vacuna con algunas cepas del virus (cepa de Urabe). Esta cepa ya no se utiliza en Estados Unidos. Los estudios realizados recientemente para evaluar la eficacia de la vacuna SPR que se utiliza actualmente (que contiene la cepa de Jeryl-Lynn) no han encontrado ninguna asociación entre la vacunación y la aparición de encefalitis, meningitis aséptica o autismo (Makela et al, 2002).

Ortopoxvirus

Viruela símica

La viruela símica es una nueva zoonosis causada por poxvirus en América. En junio de 2003 se identificó un brote de viruela símica humana transmitida por animales exóticos infectados en la región central de Estados Unidos. El origen del brote en Estados Unidos procedía de perros de la pradera nativos alojados con mascotas de África. Se sospechó que la fuente animal índice fue importada por roedores salvajes de África, donde la enfermedad es endémica. La viruela símica humana se identificó por primera vez en Zaire, ahora República Democrática del Congo, en 1970. En países del África occidental y central se siguen produciendo casos esporádicos, clínicamente similares a la viruela. Las 37 infecciones humanas confirmadas en el brote de junio de 2003 representaron la primera infección por viruela símica humana documentada en el hemisferio occidental. La mayoría de casos se asociaron a una enfermedad leve, febril, autolimitada, con un exantema. Sin embargo, una niña de 6 años desarrolló fiebre, exantema, encefalitis y convulsiones, con pleocitosis y concentraciones normales de proteínas y glucosa en el LCR, edema cerebral, realce meníngeo y anomalías multifocales de sustancia gris y blanca en la RM craneal. Se encontraron anticuerpos IgM específicos de la viruela símica en el suero y el LCR. Se recuperó completamente. El diagnóstico se confirma por IgM e IgG en suero y LCR, cultivo vírico de lesiones cutáneas y pruebas de PCR. El tratamiento es el aislamiento estricto y medidas de soporte. El cidofovir, otros fármacos antipoxvirus selectivos y la inmunoglobulina de viruela vacuna son tratamientos en investigación. La vacuna de la viruela protege frente a la viruela símica al prevenir la enfermedad y disminuir su gravedad (Sejvar et al, 2004).

Viruela y vacuna de la viruela

Hay dos formas de viruela, *viruela mayor* y *viruela menor*, con diferentes pronósticos. La mortalidad por *viruela mayor* es del 30% y la *viruela menor*, de aproximadamente un 1%. Las complicaciones neurológicas de la viruela aguda incluyen estupor, coma, crisis epilépticas, cefalea, hemiparesia, incontinencia o parálisis flácida, aunque son infrecuentes (Boos y Davis, 2003).

En Estados Unidos la vacuna de la viruela obligatoria se interrumpió entre la población civil en 1973 y entre el personal militar, a finales de 1980. El mundo fue declarado libre de infección por viruela en 1980 y en Estados Unidos se reinstauró la vacuna contra la viruela entre personal militar en 2002 y entre grupos de civiles seleccionados en enero de 2003 después de potenciales amenazas bioterroristas. La vacuna contra la viruela consiste en la inoculación de un preparado liofilizado de viruela vacuna, un ortopoxvirus relativamente benigno. Dryvax® es la vacuna actualmente utilizada en Estados Unidos. Históricamente, las vacunas de viruela habituales han tenido una eficacia del 90% en la prevención de la viruela y una efectividad superior al 99% en la prevención de muertes (Sejvar et al, 2005).

Una complicación importante de la vacunación ha sido la encefalomiелitis posvacuna (EMPV). La EMPV es más frecuente después de la vacunación primaria, pero no tiene ningún predictor ni marcador. Después de la vacunación primaria, las tasas descritas varían entre 1/4.000 y 1/80.000 y después de la revacunación, entre 1/50.000 y 1/450.000. Las complicaciones neurológicas, especialmente la EMPV, representan la mayoría de muertes relacionadas con la vacunación. Las tasas de letalidad por EMPV oscilaron entre 10 y 50%. Existen dos formas de complicación en el sistema nervioso: una en-

cefalopatía aguda con inflamación cerebral en lactantes y una enfermedad desmielinizante perivenular (EMDA) en vacunados mayores de 2 años. El virus se ha aislado en el cerebro o en el LCR en algunos casos de EMPV. Otros síndromes neurológicos asociados temporalmente a la vacunación de viruela incluyen síndrome de Guillain-Barré, parálisis de Bell u otras neuropatías craneales, síndrome tipo poliomielitis y mielitis transversa. Se espera que las vacunas más nuevas producidas en cultivos celulares aporten la inmunidad deseada con menos complicaciones (Johnson, 2003).

La administración de gammaglobulina antiviruela en el momento de la vacunación reduce la aparición de EMPV, pero no hay pruebas de que el tratamiento con inmunoglobulinas sea eficaz en la EMPV u otras complicaciones neurológicas después de su inicio. Las pruebas respecto a la seguridad de la vacunación de individuos con enfermedad neurológica conocida son limitadas (Abrahams y Kaufman, 2004).

Arenavirus

Los arenavirus son virus portados por los roedores. La infección en humanos se produce fundamentalmente al entrar en contacto con las excreciones del animal. Los arenavirus que causan afectación neurológica son el virus de la coriomeningitis linfocítica (CML), el virus de la fiebre de Lassa y el virus de la fiebre hemorrágica de Argentina.

El virus de la CML causa fundamentalmente meningitis aséptica, pero en el 5-34% de los casos de CML confirmada serológicamente se ha observado encefalitis. En la CML puede haber pleocitosis del LCR (10-500 leucocitos/tl) dentro del intervalo habitual en las meningitis víricas. Se ha informado de mielitis transversa, síndromes bulbares, parkinsonismo y pérdida auditiva neurosensorial. La hidrocefalia puede presentarse como una secuela de la epidemioitis o de la ventriculitis. La infección por el virus de la CML del feto produce hidrocefalia, enfermedad parenquimatosa difusa, retraso mental y coriorretinitis.

La fiebre de Lassa es una enfermedad hemorrágica vírica que se observa en África occidental y produce una mortalidad muy elevada. Es una patología multisistémica que cursa con fiebre, faringitis, hemorragias, hepatopatía y shock. Además, en el 40% de los pacientes hospitalizados se observa afectación neurológica. Se ha informado de casos importados desde África en Europa, Israel, Canadá, Estados Unidos, Japón y Australia. Se han descrito casos de encefalitis con crisis epilépticas, disminución del nivel de consciencia, alteraciones amnésicas, distonía o temblor, ataxia y secuelas neuropsiquiátricas. Un tercio de los pacientes que contraen la fiebre de Lassa desarrollan alteraciones auditivas y dos tercios de estos enfermos permanecerán con pérdida auditiva neurosensorial importante.

La fiebre hemorrágica de Argentina puede cursar con ataxia aguda. El diagnóstico se realiza mediante cultivo del virus y pruebas serológicas. Los anticuerpos IgM para el virus de la CML están presentes en el suero o en el LCR o en ambos durante la fase aguda de la enfermedad meningítica. La ribavirina, un análogo de la guanosina, ha demostrado ser eficaz en modelos animales para el tratamiento de la fiebre hemorrágica producida por arenavirus. Para el tratamiento de la fiebre de Lassa en humanos se administra ribavirina por vía intravenosa, con una dosis inicial de ataque de 2 g, seguida de 1 g cada 6 horas durante 4 días y a continuación 0,5 g tres veces al día durante 6 días más. El principal efecto adverso de la ribavirina es la anemia. Para la profilaxis de las personas que han tenido contacto con el paciente, se puede solicitar ribavirina para administración por vía oral a los CDC.

Otros virus que producen fiebre hemorrágica

Fiebre hemorrágica por arbovirus

Dengue (flavivirus). En términos tanto de la magnitud de las epidemias como de gravedad de la enfermedad, el dengue y la fiebre hemorrágica del dengue son las enfermedades humanas transmitidas por artrópodos más importantes. En las zonas tropicales de África, Asia, América y Australia se registran cada año 100 millones de casos de dengue y 250.000 casos de fiebre hemorrágica del dengue. El virus del dengue vive en ciclos entre los mosquitos y los humanos. *Aedes aegypti* es el vector más importante. Se trata de un mosquito que se ha adaptado a vivir en proximidad a los humanos y a los animales de cría en depósitos y recipientes donde hay agua estancada. La expansión de *A. aegypti* por toda América y la importación desde Asia de otro vector, *Aedes albopictus*, a Estados Unidos y Brasil, ha hecho que el dengue sea hoy una enfermedad presente en todos los continentes donde existen zonas tropicales y subtropicales.

La fiebre del dengue comienza después de un período de incubación de entre 2 y 7 días. Las manifestaciones clínicas son fiebre de aparición repentina, cefalea, mialgias, artralgia, debilidad, molestias gastrointestinales y exantema. A los 2-3 días desaparece el exantema y baja la fiebre. A continuación, se muestra un exantema maculopapuloso (en primer lugar en el tronco), que puede seguirse de hemorragia. La fiebre hemorrágica del dengue es la forma más grave de la enfermedad y suele observarse en personas (generalmente niños) previamente sensibilizadas por una infección causada por un serotipo heterólogo.

Las complicaciones neurológicas son la encefalopatía, la encefalitis, la mononeuritis múltiple con afectación de los pares craneales y de los nervios periféricos, el síndrome de Guillain-Barré y el de Reye. Estas complicaciones se han observado tanto en la fiebre del dengue autolimitada (clásica) como en la fiebre hemorrágica del dengue (Solomon et al, 2000). El diagnóstico se establece mediante el aislamiento del virus a partir de la sangre en las primeras fases de la enfermedad o mediante pruebas serológicas. El LCR puede contener pocos (< 30) o ningún leucocito. El diagnóstico diferencial incluye las enfermedades infecciosas que cursan con exantema, petequias o púrpura (malaria, fiebre tifoidea), las enfermedades víricas exantemáticas (sarampión, rubéola, infecciones por enterovirus), otras fiebres hemorrágicas víricas, la sífilis, la escarlatina, la meningococemia, las rickettsiosis, la septicemia por gramnegativos, las reacciones a medicamentos y la coagulación intravascular diseminada de causa no infecciosa. No se ha encontrado aún ningún antivírico que sea eficaz para el dengue y el tratamiento consiste en medidas de apoyo. Las sales de ácido salicílico están contraindicadas debido al riesgo de exacerbación de las hemorragias y de síndrome de Reye.

Fiebre amarilla (flavivirus). La fiebre amarilla se produce en las zonas tropicales de Sudamérica y del África subsahariana. En los últimos años, ha aumentado el riesgo de que la enfermedad se extienda a toda América y produzca epidemias en las grandes ciudades debido al incremento de individuos susceptibles y a la expansión del vector (mosquito *A. aegypti*). La vacuna es una vacuna atenuada contra la fiebre amarilla desarrollada por la OMS. Su administración se ha asociado rara vez con casos de encefalitis en lactantes (la encefalitis aparece dentro de los 30 días después de la administración de la vacuna). En Australia y varios lugares de América también se han descrito, aunque rara vez, casos de enfermedad multisistémica grave y de muerte en sujetos que acababan de recibir la vacuna. Estos casos han llevado a una evaluación de la vacuna contra la fiebre amarilla. Sin embargo, sigue siendo recomendable que las personas que vayan a viajar a una

zona endémica se vacunen. Debido al riesgo de encefalitis, la vacuna está contraindicada en lactantes de menos de 4 meses de edad. Otra vacuna contra la fiebre amarilla desarrollada en Francia a partir del cerebro de ratones infectados se ha asociado con una incidencia del 1% de encefalitis postinmunización y ha dejado de fabricarse.

Filovirus. Los virus del Ébola y Marburg son los únicos miembros que se conocen de la familia *Filoviridae*. En las regiones de África donde el virus es endémico, se producen brotes epidémicos de la infección causada por el Ébola, los más recientes de los cuales han tenido lugar en Gabón (1996), Uganda (1998), Zaire (2000) y Uganda y el Congo (2001) (Isaacson, 2001). Ambos virus muestran un mecanismo de replicación muy eficaz en el hígado, bazo, ganglios linfáticos, tracto gastrointestinal y pulmones. La infección produce fiebre hemorrágica fulminante y shock grave. La mortalidad es muy elevada. La cefalea y otros signos indicativos de un proceso meningítico o encefalítico son rápidamente eclipsados por la aparición de hemorragias, hipotensión arterial, insuficiencia hepática y coagulopatía intravascular diseminada. La necrosis muscular causada por coagulopatía intravascular diseminada y hemorragia intramuscular sigue a la miosis y al dolor muscular, que aparecen desde las primeras fases de la enfermedad. Se ha descrito la presencia de pleocitosis de bajo grado (< 25 leucocitos) en pacientes afectados por el virus de Marburg en las primeras fases. No se conoce el reservorio natural del virus del Ébola, aunque pruebas recientes sugieren que se produce una infección asintomática en murciélagos frugívoros. El tratamiento consiste en medidas de apoyo. Los ensayos clínicos controlados han demostrado que los sueros y el interferón no son eficaces para tratar la enfermedad. La sangre y los demás líquidos corporales son muy contagiosos.

Papovavirus y leucoencefalopatía multifocal progresiva

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una enfermedad desmielinizante subaguda del SNC causada por la infección de los oligodendrocitos por el virus JC (VJC), un poliomavirus (Koralnik et al, 2006). Estudios seroepidemiológicos indican que la infección primaria asintomática por VJC se produce en la infancia y que, en la vida adulta, casi el 85% de la población es seropositiva. Después de la infección primaria, el VJC está latente en lugares como el riñón, la médula ósea y las amígdalas. No está claro si también está latente en el SNC. La reactivación en huéspedes inmunocompetentes suele adoptar la forma de excreción urinaria de virus asintomática. En caso de inmunidad celular alterada que incluye tratamiento inmunosupresor, trastornos linfoproliferativos, enfermedades infecciosas o inflamatorias crónicas (p. ej., tuberculosis, sarcoidosis) y, sobre todo, sida, el VJC puede reactivarse para producir una LMP. En series más modernas, más del 80% de los pacientes con una LMP tienen una infección por VIH subyacente. Se han descrito recientemente 3 casos de LMP en pacientes tratados por esclerosis múltiple (EM) (Kleinschmidt-DeMasters y Tyler, 2005; Langer-Gould et al, 2005) o enfermedad de Crohn con un anticuerpo monoclonal humanizado (natalizumab) que bloquea la diapédesis de linfocitos en el SNC al unirse a la $\alpha 4$ -integrina. A partir de estos casos, el riesgo de desarrollar una LMP es de aproximadamente 1 caso por 1.000 durante un período medio de unos 18 meses de tratamiento (Yousry et al, 2006). El natalizumab se ha reintroducido recientemente en el mercado para el tratamiento de la EM, junto con un criterio de monitorización.

La patogenia probable de la LMP incluye la reactivación vírica de un foco primario extraneural, la diseminación del virus al SNC por el

torrente circulatorio y una infección lítica productiva posterior de oligodendrocitos para inducir la desmielinización (Koralnik et al, 2006). La infección de los astrocitos fracasa, aunque produce células agrandadas característicamente irregulares y llamativas. No se produce ninguna infección neuronal, salvo en neuronas de células granulares del cerebelo (Koralnik et al, 2006). La redistribución en la región reguladora del genoma vírico parece tener un papel clave en la neuropatogénesis, ya que los virus que carecen de estas predisposiciones de regiones reguladoras no se han aislado de muestras de cerebro de LMP.

El inicio es subagudo, con síntomas y signos de afectación asimétrica y multifocal de la sustancia blanca. En la LMP no asociada con el sida las primeras lesiones suelen localizarse en la sustancia blanca subcortical de los lóbulos occipitales, lo que origina déficit del campo visual o ceguera cortical. También se observan alteraciones del comportamiento, debilidad motora, déficits cognitivos, ataxia cerebelosa, disartria y alteraciones sensoriales/sensitivas. Menos frecuentes son la cefalea, las crisis epilépticas y los síndromes extrapiramidales. Conforme va aumentando el número de lesiones la enfermedad progresa a demencia.

La cifra de células y las concentraciones de proteínas en el LCR suelen ser normales. Los resultados de las pruebas de neuroimagen ayudan a establecer el diagnóstico. La RM muestra lesiones focales o multifocales de la sustancia blanca subcortical, que a veces afectan al cerebelo, tronco encefálico y médula espinal, sin efecto masa ni realce por el medio de contraste. Las secuencias FLAIR, que eliminan las señales del LCR, son especialmente útiles para demostrar la afectación paraventricular (Fig. 57B.9). Las lesiones en la sustancia blanca son más grandes y tienen más tendencia a confluir que las que se observan en la leucoencefalitis multifocal producida por el WZ. La ausencia de pleocitosis en el LCR y el curso indoloro sirven para distinguir la LMP de la encefalomiелitis paravírica y posvímica. El diagnóstico se establece mediante biopsia cerebral, que demuestra las características de la enfermedad, incluidos oligodendrocitos con núcleos agrandados que contienen cuerpos de inclusión (Fig. 57B. 10), así como partículas víricas y antígeno o ADN del virus. El virus JC nunca se ha cultivado a partir del LCR. El ADN vírico puede detectarse en el LCR mediante amplificación de la PCR; en el contexto clínico adecuado, la detección positiva por PCR es diagnóstica y evita la necesidad de realizar una biopsia cerebral. Sin embargo, la PCR en el LCR es un método menos sensible que la biopsia, que puede ser necesaria para establecer el diagnóstico en algunos casos en los que se han obtenido resultados negativos en la PCR.

No existe ningún tratamiento específico. Ha habido algunos informes de casos en los que la citarabina ha sido eficaz; sin embargo, esto no se ha podido confirmar en un estudio clínico prospectivo aleatorizado (Hall et al, 1998). El cidofovir también se ha recomendado como un fármaco eficaz para el tratamiento de la LMP en pacientes infectados por el VIH, pero los resultados de un ensayo clínico reciente han sido desesperanzadores (Marra et al, 2002). En otros informes de casos, se ha informado de que el interferón- α es eficaz, pero hasta la fecha no se ha llevado a cabo ningún estudio clínico. Asimismo, se ha informado de que la mejoría del estado de inmunodeficiencia gracias al tratamiento antirretrovírico intensivo puede conducir a la regresión de las lesiones características de la LMP.

Retrovirus: VIH y HTLV tipos I y II

Los *Retroviridae* constituyen una familia muy extensa de virus que fueron clasificados inicialmente en función de sus características patogénicas. Sin embargo, después pudo realizarse una clasificación basada en la secuencia de nucleótidos y en la estructura del genoma. El virus linfotrópico T humano (HTLV) tipo I y II pertenece al grupo de los virus

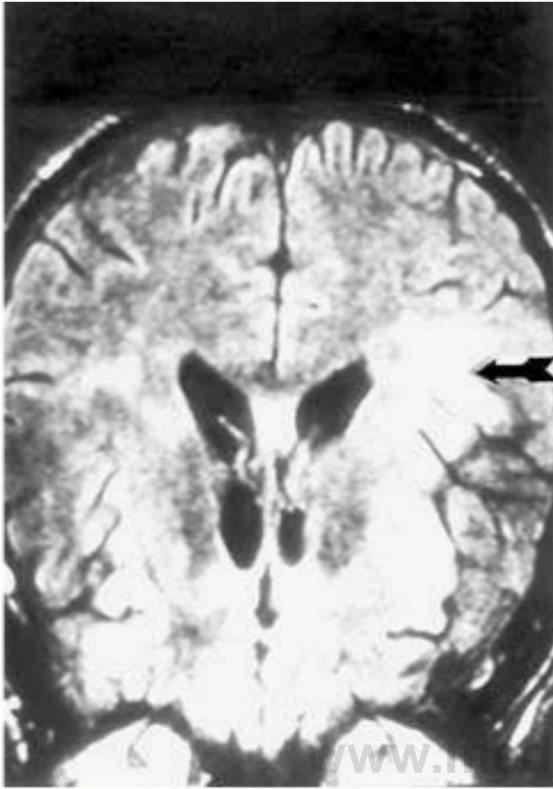


FIGURA 57B.9 Leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Imagen coronal de RM con secuencia de recuperación de la inversión de atenuación de líquidos. La flecha indica un área de hiperintensidad en la sustancia blanca del lóbulo temporal. (Cortesía de J. Healy.)

de la leucemia bovina y el VIH, al grupo de los lentivirus. El HTLV es el patógeno causal de la leucemia de linfocitos T de los adultos y en 1985 se asoció serológicamente en las Antillas con la paraparesia espástica progresiva, conocida también con el nombre de paraparesia espástica tropical (TSP). Más tarde, apareció en Japón un síndrome similar denominado mielopatía asociada con el HTLV-I (HAM), que se caracteriza por valores elevados de anticuerpos para el HTLV-I.

Virus de la inmunodeficiencia humana

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) está asociado con una serie muy amplia de alteraciones neurológicas, ya sea como parte integrante de la enfermedad primaria producida por la infección o como complicaciones neurológicas de las infecciones oportunistas secundarias al estado de inmunodeficiencia producido por el virus. Puede observarse meningitis aséptica como un componente del síndrome retroviral agudo que tiene lugar en el momento de la primoinfección por el VIH. Las complicaciones neurológicas progresivas de la infección producida por el VIH son la demencia, los déficits cognitivos, la neuropatía sensitiva, la mielopatía vacuolar, la leucoencefalitis y la encefalitis. Los casos infrecuentes de ELA clínicamente definida e infección por VIH probablemente son casuales (MacGowan et al, 2001; Moulignier et al, 2001; Verma y Berger, 2006). Otros casos descritos de síndromes similares a la ELA asociados con el VIH difieren de la ELA clásica en las siguientes características: los pacientes son más jóvenes, la progresión es inusualmente rápida (en cuestión de semanas), no existen síntomas bulbares, hay un déficit clínico fuera del grupo de las motoneuronas, perfil inflamatorio en el LCR y mejoría o estabilización con tratamiento antirretroviral de gran actividad (Moulignier et al, 2001; Verma y Berger, 2006). Las manifestaciones neurológicas de la infección por el VIH se tratan en los Capítulos 57E y 57E

Virus linfotrópico T humano

El virus linfotrópico T humano-I (HTLV-I) es endémico en el sur de Japón, Taiwán y el Caribe (incluida la zona noreste de Sudamérica),

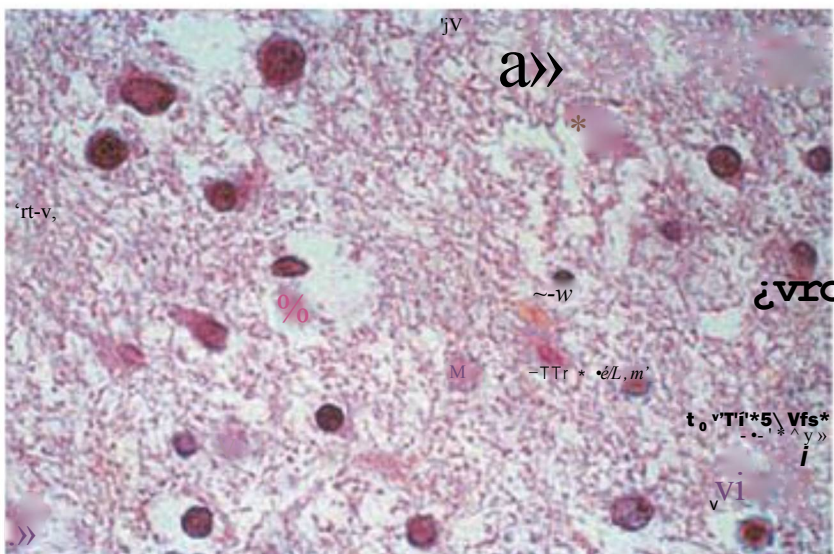


FIGURA 57B. 10 Sustancia blanca del cerebro en la leucoencefalopatía multifocal progresiva. Los núcleos de los oligodendrocitos están muy agrandados y la cromatina nuclear ha sido sustituida por material acidófilo vidrioso. (Tinción con hematoxilina-eosina, aumento original x350.) (Cortesía de R. Kim.)

África occidental y central, sur de India e islas Seychelles. En Estados Unidos y Europa occidental, la incidencia de infecciones por el HTLV es más elevada entre los consumidores de drogas por vía intravenosa y los homosexuales. Se calcula que entre 10 y 20 millones de personas en todo el mundo están infectadas por el HTLV-I. La mayoría de los seropositivos son asintomáticos y menos del 1% de las personas infectadas desarrolla paraparesia espástica. El contagio, al igual que ocurre con otros retrovirus, se produce por vía sexual, intravenosa o materno-filial. En Estados Unidos, en 1988 se empezaron a aplicar pruebas de detección del HTLV-I a todas las muestras de sangre y derivados sanguíneos para transfusión.

El virus tiene un período de incubación de unos 20 años. La mielopatía asociada con el HTLV-I (HAM) suele aparecer en la quinta década de la vida. Se presenta como una paraparesia espástica progresiva o una mieloneuropatía. Ocasionalmente, se observan casos agudos, que recuerdan a la mielitis transversa. Los hallazgos de la exploración neurológica son debilidad de las extremidades inferiores y espasticidad (generalmente simétrica), impotencia, incontinencia fecal y urinaria e hiperreflexia generalizada (excepto en los casos en los que hay neuropatía sensitiva). También pueden observarse miositis inflamatoria, ataxia cerebelosa, nistagmo, vértigo, sordera, neuritis del nervio óptico, leucemia de linfocitos T del adulto, uveítis (opacidad vítrea, iritis, vasculitis retiniana), síndrome de Sjögren, artropatía inflamatoria y alveolitis linfocítica (Jacobson, 2002). Son enfermedades similares a la paraparesia espástica subaguda asociada con el HTLV-I la mielopatía vacuolar asociada con el VIH, las enfermedades inflamatorias idiopáticas, la paraplejía espástica hereditaria y las metabolopatías tóxicas, como la deficiencia de vitamina B₂, el latirismo (India), la intoxicación por las plantas del género *Cycadites* (islas del Pacífico) y el konzo (África central). El HTLV-II está asociado con la leucemia de células peludas atípica, la micosis fungoide, otros cánceres leucemoides o linfocíticos y una mielopatía similar a la asociada con el HTLV-I.

Para el diagnóstico se utilizan pruebas serológicas con el método ELISA, seguidas de confirmación mediante inmunotransferencia. En el caso de la HAM, se han descrito resultados positivos falsos de las pruebas serológicas para la sífilis y la enfermedad de Lyme y la presencia de anticuerpos antifosfolípido. El LCR contiene concentraciones moderadamente elevadas de linfocitos y proteínas, fracción elevada de la gammaglobulina, bandas oligoclonales y concentraciones elevadas de anticuerpos, que se relacionan con la síntesis intratecal. El HTLV-I no suele encontrarse en las células del LCR, pero se ha detectado en pequeñas poblaciones de linfocitos en el LCR mediante PCR. La RM de la médula espinal puede dar resultados normales o demostrar una señal hiperintensa en las imágenes potenciadas en T2 o atrofia medular en las fases avanzadas de la enfermedad. Los patrones de realce de la señal suelen ser difusos en la HAM, al contrario de lo que sucede en el caso de las alteraciones discretas o multifocales que se observan en la esclerosis múltiple. También pueden encontrarse lesiones en la sustancia blanca o gris circunventricular.

El tratamiento se dirige contra el componente inflamatorio de la enfermedad. Suele iniciarse con 1 g al día de metilprednisolona por vía intravenosa, seguido de 80 mg de prednisona por vía oral en días alternos durante 2 meses. A continuación se va reduciendo la dosis 10 mg cada mes durante 6 meses más. Los pacientes que no responden al tratamiento con prednisona pueden ser tratados con inmunoglobulinas por vía intravenosa a una dosis de 400 mg/kg al día durante 5 días, repitiendo una vez cada mes durante tres o más ciclos. Estos pacientes también pueden ser tratados con interferón- α o plasmaféresis. Se sabe que el danazol (un corticosteroide anabólico), administrado a una dosis de 400 mg tres veces al día lentifica e incluso revierte los síntomas

vesicales. Dado que la enfermedad progresa más rápidamente durante el primer año, la única posibilidad de mejorar el desenlace clínico consiste en iniciar el tratamiento desde el primer momento.

Virus de la gripe

Una cuestión anual no es si se producirá la gripe durante el invierno, sino qué tipos o subtipos del virus circularán y cuál será la gravedad de las manifestaciones. Después de la introducción de nuevos virus de influenza A pandémicos, como en 1918 (H1N1), 1957 (H2N2) y 1968 (H3N2), se produjo una alta morbilidad en todos los grupos de edad. En 1997 en Hong Kong, la transmisión de virus de la gripe aviar muy patogénica (H5N1) de aves de corral a humanos originó 18 casos y 6 muertes. La incidencia infrecuente de trastornos gastrointestinales, hepáticos, renales y hematológicos indicaban que los virus H5N1 pueden tener un tropismo histico más amplio que los virus H3N2 humanos (Rowe et al, 2003).

El virus de la gripe se ha asociado con miositis, mioglobinuria, síndrome de Reye, encefalopatía aguda, confusión, psicosis, mutismo, coma, movimientos anormales, convulsiones febriles, neuritis, neuroñitis vestibular, mielitis transversa y encefalitis postinfecciosa 2 a 3 semanas después de la recuperación. La asociación de influenza A con convulsiones febriles es estacional, relacionada con las epidemias, especialmente prevalentes en Asia y, a veces desencadenada por reacción simultánea de HVH-6 o 7 (Millichap y Millichap, 2006). Las citocinas proinflamatorias, interferon α e interleucina 6 pueden intervenir en la patogenia de las convulsiones o la encefalopatía. Las infecciones por virus de la gripe A (H3N2) se han encontrado en la mayoría de casos de encefalopatía descritos en Japón y Europa. Muy ocasionalmente, se han aislado virus de la gripe A (H1N1) y B (Maricich et al, 2004). Se ha descrito que la encefalopatía/encefalitis aguda puede aparecer entre 1 y 3 días después del inicio de los síntomas respiratorios (asociada con el virus de la gripe tanto de tipo A como de tipo B) y tiene una tasa de morbilidad elevada (Morishima et al, 2002). Por otro lado, el síndrome postencefálico se acompaña de inflamación del líquido de la médula espinal y es transitorio, produciéndose la recuperación completa en la mayoría de los casos. La amantadina y la rimantadina por vía oral se han aprobado para su uso en el tratamiento o profilaxis de la infección por el virus de la gripe de tipo A. El oseltamivir y el zanamivir son dos inhibidores de la neuraminidasa recientemente aprobados, que son eficaces para ambos tipos del virus de la gripe. Estos dos fármacos pueden presentar algunas ventajas comparados con la amantadina y la rimantidina, ya que en muy pocas ocasiones producen selección de cepas resistentes.

Se describió una asociación entre la vacunación de gripe porcina y el síndrome de Guillain-Barré en 1976-1977. Cuando la preocupación resurgió, durante las temporadas de gripe de 1992-1993 y 1993-1994, no se observó un incremento de la incidencia del síndrome de Guillain-Barré asociado a la vacunación de la gripe. La arteritis de células gigantes se ha asociado ocasionalmente con la vacunación de la gripe (Piyasirisilp y Hemachudha, 2002).

La encefalitis letárgica y el parkinsonismo postencefálico pueden ser secuelas tardías de la pandemia de gripe que se produjo en el mundo en los años 1917-1918. Se trata de dos enfermedades que han estado históricamente asociadas con el virus de la gripe. Sin embargo, estudios más recientes mediante técnicas de biología molecular no han podido demostrar de forma convincente la existencia de esta asociación. El síndrome parkinsoniano postencefálico se distingue de la enfermedad de Parkinson por el hecho de que los pacientes son más jóvenes y por la presencia de movimientos hipercinéticos, crisis oculóginas, tics respiratorios y alteraciones del comportamiento.

Adenovirus

Los adenovirus causan infecciones respiratorias agudas en los niños y en los cuarteles del ejército, así como conjuntivitis, cistitis hemorrágica y gastroenteritis. La meningoencefalitis y la sordera unilateral asociadas con una infección nasofaríngea por adenovirus son complicaciones infrecuentes en los pacientes inmunocompetentes. La inmunosupresión es un factor de riesgo de encefalitis grave, con meningoencefalitis mortal en pacientes con sida y trasplante de médula ósea. Los signos clínicos e histopatológicos de la enfermedad por adenovirus pueden parecerse a los de la enfermedad por CMV. En un niño con sida se describió ependimitis y encefalitis por adenovirus. El diagnóstico se realiza aislando el virus a partir de muestras obtenidas fuera del sistema nervioso o mediante pruebas serológicas; el diagnóstico de la infección por adenovirus se complica por la existencia de más de 40 serotipos víricos.

Parvovirus

La infección aguda por el parvovirus B19 es la causa de una serie de enfermedades febriles exantemáticas, tradicionalmente conocidas como «quinta enfermedad»: eritema infeccioso en niños, crisis aplásicas transitorias (especialmente en pacientes inmunodeprimidos o con anemia drepanocítica) y artritis crónica de las articulaciones de pequeño tamaño en adultos. Se ha encontrado infección crónica por parvovirus en pacientes con una vasculitis necrosante que recuerda a la poliarteritis nudosa o a la granulomatosis de Wegener. Las alteraciones neurológicas de la denominada «quinta enfermedad» son la encefalitis, la plexitis braquial, las anomalías de los reflejos pupilares y las parestias recurrentes. Los pacientes inmunodeprimidos deben ser tratados con inmunoglobulinas por vía intravenosa para acelerar la desaparición de la viremia.

Virus de la hepatitis

Los virus que producen hepatitis son los virus de la hepatitis A, B, C, D (delta) y E. La hepatitis C, y ocasionalmente también la hepatitis B, se han asociado con vasculitis sistémica y crioglobulinemia mixta. La hepatitis B se ha asociado con la poliarteritis nudosa. Las manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis C son las neuropatías periféricas y de los pares craneales, la mononeuritis múltiple, la polimiositis y los accidentes vasculares de la arteria espinal anterior. En una muestra de autopsia del cerebro de un paciente con encefalomiелitis progresiva con rigidez se demostró el ADN del virus de la hepatitis C mediante PCR. La afectación hepática y renal se trata con interferón- α , pero su efecto es variable sobre la neuropatía asociada con la hepatitis. La plasmaféresis puede ser beneficiosa para los pacientes cuya neuropatía empeora con el interferón- α . En pacientes con hepatitis C se ha descrito hemorragia intracerebral como complicación de un tratamiento combinado (interferón α -2b y ribavirina) (Nishiofuku et al, 2006).

Bibliografía

- Abrahams, B. C., & Kaufman, D. M. 2004, Anticipating smallpox and monkeypox outbreaks. Complications of the smallpox vaccine, *Neurologist*, vol. 10, pp. 265-274
- Abzug, M. J., Cloud, G., Bradley, J., et al. 2003, Double blind placebo-controlled trial of pleconaril in infants with enterovirus meningitis, *Pediatr Infect Dis J*, vol. 22, pp. 335-341
- Agrawal, A. G., & Petersen, L. R. 2003, Human immunoglobulin as a treatment for West Nile virus infection, *J Infect Dis*, vol. 188, pp. 1-4
- Attoui, H., Jaafar, F. M., de Micco, P., & de Lamballerie, X. 2005, Coltiviruses and Seadomaviruses in North America, Europe, and Asia, *Emerg Infect Dis*, vol. 11, pp. 1673-1679
- Bimbaum, T., Padovan, C. S., Sporer, B., et al. 2005, Severe meningoencephalitis caused by human herpesvirus 6 type B in an immunocompetent woman treated with ganciclovir, *Clin Infect Dis*, vol. 40, pp. 887-889
- Bode, A. V., Sejvar, J. J., Pape, W. J., et al. 2006, West Nile virus disease: a descriptive study of 228 patients hospitalized in a 4-county region of Colorado in 2003, *Clin Infect Dis*, vol. 42, pp. 1234-1240
- Boos, J., & Davis, L. E. 2003, Smallpox and smallpox vaccination, *Neurology*, vol. 60, pp. 1241-1245
- Caserta, M. T., Mock, D. J., & Dewhurst, S. 2001, Human herpesvirus 6, *Clin Infect Dis*, vol. 33, pp. 829-833
- Chan-Tack, K. M., & Forrest, G., 2005, Failure of interferon α 2b in a patient with West Nile virus meningoencephalitis and acute flaccid paralysis, *Scand J Infect Dis*, vol. 37, pp. 944-946
- Charrel, R. N., Gallian, P., Navarro-Mari, J.-M., et al. 2005, Emergence of Toscana virus in Europe, *Emerg Infect Dis*, vol. 11, pp. 1657-1663
- Cinque, P., Scarpellini, P., Vago, L., et al. 1997, Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction, *AIDS*, vol. 11, pp. 1-17
- Cohen, J. I., Davenport, D. S., Stewart, J. A., et al. 2002, Recommendations for prevention of and therapy for exposure to B virus (Cercopithecine herpesvirus 1), *Clin Infect Dis*, vol. 35, pp. 1191-1203
- Davis, L. E., DeBiasi, R., Goade, D. E., et al. 2006, West Nile virus neuroinvasive disease, *Ann Neurol*, vol. 60, pp. 286-300
- DeBiasi, R. L., & Tyler, K. L. 2006a, Viral meningitis and encephalitis. Continuum: infectious diseases, *Am Acad Neurol Pub*, vol. 12, pp. 58-94
- DeBiasi, R. L., & Tyler, K. L. 2006b, West Nile virus meningoencephalitis, *Nat Clin Pract Neurol*, vol. 2, pp. 264-275
- Dewhurst, S. 2004, Human herpesvirus type 6 and human herpesvirus type 7 infections of the central nervous system, *Herpes*, vol. 11, suppl. 2, pp. 105A-111A
- Doja, A., Bitnun, A., Jones, E. L., et al. 2006, Pediatric Epstein-Barr virus-associated encephalitis: 10-year review, *J Child Neurol*, vol. 21, pp. 385-391
- Domingues, R. B., Tsanaclis, A. M., Pannuti, C. S., et al. 1997, Evaluation of the range of clinical presentations of herpes simplex encephalitis by using polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid samples, *Clin Infect Dis*, vol. 25, pp. 86-91
- Garg, R. K. 2002, Subacute sclerosing panencephalitis, *Postgrad Med J*, vol. 78, pp. 63-70
- Gilden, D. H. 2004, Varicella zoster virus and central nervous system syndromes, *Herpes*, vol. 11, suppl. 2, pp. 89A-94A
- Gilden, D. H., Cohrs, R. J., & Mahalingam, R. 2005, VZV vasculopathy and postherpetic neuralgia: progress and perspective on antiviral therapy, *Neurology*, vol. 64, pp. 21-25
- Gilden, D. H., Kleinschmidt-DeMasters, B. K., Laguardia, J. J., et al. 2000, Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus, *N Engl J Med*, vol. 343, pp. 635-645
- Glaser, C. A., Gilliam, S., Schnurr, D., et al. 2003, California Encephalitis Project, 1998-2000. In search of encephalitis etiologies: diagnostic challenges in the California Encephalitis Project, 1998-2000, *Clin Infect Dis*, vol. 36, pp. 731-742
- Goh, K. J., Tan, C. T., Chew, N. K., et al. 2000, Clinical features of Nipah virus encephalitis among pig farmers in Malaysia, *N Engl J Med*, vol. 342, pp. 1229-1235
- Griffiths, P. 2004, Cytomegalovirus infection of the central nervous system, *Herpes*, vol. 11, suppl. 2, pp. 95A-104A
- Griffiths, P. D., & McLaughlin, J. E. 2004, Cytomegalovirus, in *Infections of the Central Nervous System*, 3rd ed., edited by W. M. Scheld, R. J. Whitley, & C. M. Marra, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 159-173
- Hall, C. D., Dafni, U., Simpson, D., et al. 1998, Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trials Group 243 Team, *N Engl J Med*, vol. 338, pp. 1345-1351
- Isaacson, E., Glaser, C.A., Forghani, B., et al. 2005, Evidence of human herpesvirus 6 infection in 4 immunocompetent patients with encephalitis, *Clin Infect Dis*, vol. 40, pp. 890-893

- Isaacson, M. 2001, Viral hemorrhagic fever hazards for travelers in Africa, *Clin Infect Dis*, vol. 33, pp. 1707-1712
- Jacobson, S. 2002, Immunopathogenesis of human T cell lymphotropic virus type 1-associated neurologic disease, *J Infect Dis*, vol. 186, suppl. 2, pp. S187-S192
- John, T. J. 2004, Chandipura virus, encephalitis, and epidemic brain attack in India, *Lancet*, vol. 364, p. 2175
- Johnson, R. T. 2003, Smallpox. The threat of bioterrorism and the risk of vaccine, *Neurology*, vol. 60, pp. 1228-1229
- Kalil, A. C., Devetten, M. P., Singh, S., et al. 2005, Use of interferon-alpha in patients with West Nile encephalitis: report of 2 cases, *Clin Infect Dis*, vol. 40, pp. 764-766
- Kamei, S., Sekizawa, T., Shiota, H., et al. 2006, Evaluation of combination therapy using acyclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex virus encephalitis, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 76, pp. 1544-1549
- Kimberlin, D. W. 2005, Herpes simplex virus infections in neonates and early childhood, *Semin Pediatr Infect Dis*, vol. 16, pp. 271-281
- Kimberlin, D. W., Lin, C. Y., Sanchez, P., et al. 2003, Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease including the central nervous system: a randomized controlled trial, *J Pediatr*, vol. 143, pp. 16-25
- Kleinschmidt-DeMasters, B. K., & Gilden, D. H. 2001, Varicella-zoster virus infections of the nervous system: clinical and pathologic correlates, *Arch Pathol Lab Med*, vol. 125, pp. 770-780
- Kleinschmidt-DeMasters, B. K., & Tyler, K. L. 2005, Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis, *N Engl J Med*, vol. 353, pp. 369-374
- Koralnik, I. J. 2006, Progressive multifocal leukoencephalopathy revisited: has the disease outgrown its name? *Ann Neurol*, vol. 60, pp. 162-173
- Kupila, L., Vuorinen, T., Vainionpää, R., et al. 2006, Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population, *Neurology*, vol. 66, pp. 75-80
- Lakeman, F. D., & Whitley, R. J. 1995, Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease, *J Infect Dis*, vol. 171, pp. 857-863
- Langer-Gould, A., Atlas, S. W., Green, A. J., et al. 2005, Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab, *N Engl J Med*, vol. 35, pp. 375-381
- MacGowan, D. J. L., Scelsa, S. N., & Waldron, M. 2001, An ALS-like syndrome with new HIV infection and complete response to antiretroviral therapy, *Neurology*, vol. 57, pp. 1094-1097
- Mackenzie, J. S. 2005, Emerging zoonotic encephalitis viruses: lessons from Southeast Asia and Oceania, *J Neuroviral*, vol. 11, pp. 434-440
- Mackenzie, J. S., Chua, K. B., Daniels, P. W., et al. 2001, Emerging viral diseases of Southeast Asia and the Western Pacific, *Emerg Infect Dis*, vol. 7, suppl. 3, pp. 497-504
- Makela, A., Nuorti, J. P., & Peltola, H. 2002, Neurologic disorders after measles-mumps-rubella vaccination, *Pediatrics*, vol. 110, pp. 957-963
- Maricich, S. M., Neul, J. L., Lotze, T. E., et al. 2004, Neurologic complications associated with influenza A in children during the 2003-2004 influenza season in Houston, Texas, *Pediatrics*, vol. 114, pp. e626-e633
- Marra, C. M., Rajicic, N., Barker, D. E., et al. 2002, A pilot study of cidofovir for progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS, *AIDS*, vol. 16, pp. 1791-1797
- Marton, R., Gotlieb-Steinmatsky, T., Klein, C., & Aralazoroff, A. 1996, Acute herpes simplex encephalitis: clinical assessment and prognostic data, *Acta Neurol Scand*, vol. 93, pp. 149-155
- McCullers, J. A., Lakeman, F. D., & Whitley, R. J. 1995, Human herpesvirus 6 is associated with focal encephalitis, *Clin Infect Dis*, vol. 21, pp. 571-576
- McJunkin, J. E., de los Reyes, E. C., Irazuza, J. E., et al. 2001, La Crosse encephalitis in children, *N Engl J Med*, vol. 344, pp. 801-807
- Miller, R. F., Fox, J. D., Thomas, P., et al. 1996, Acute lumbosacral polyradiculopathy due to CMV in advanced HIV disease: CSF findings in 17 patients, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 61, pp. 456-460
- Millichap, J. G., & Millichap, J. J. 2006, Role of viral infections in the etiology of febrile seizures, *Pediatr Neurol*, vol. 35, pp. 165-172
- Morgensen, T. H., & Larsen, C. S. 2006, Aseptic meningitis caused by reactivation of varicella-zoster virus in immunocompetent adults, *Scand J Infect Dis*, vol. 38, pp. 815-818
- Morishima, T., Togashi, T., Yokota, S., et al. 2002, Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan, *Clin Infect Dis*, vol. 35, pp. 512-517
- Moulinier, A., Moulouguet, A., Pialoux, G., & Rozenbaum, W. 2001, Reversible ALS-like disorder in HIV infection, *Neurology*, vol. 57, pp. 995-1001
- Nash, D., Mostashari, F., Fine, A., et al. 2001, The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999, *N Engl J Med*, vol. 344, pp. 1807-1814
- Nishiofuku, M., Tsujimoto, T., Matsumura, Y., et al. 2006, Intracerebral hemorrhage in a patient receiving combination therapy of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin for chronic hepatitis C, *Intern Med*, vol. 45, pp. 483-484
- O'Sullivan, C. E., Aksamit, A. J., Harrington, J. R., et al. 2003, Clinical spectrum and laboratory characteristics associated with detection of herpes simplex virus DNA in cerebrospinal fluid, *Mayo Clin Proc*, vol. 78, pp. 1347-1352
- Outbreak of Powassan encephalitis—Maine and Vermont, 1999-2001, 2001, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, vol. 50, pp. 761-764
- Oxman, M. N., Levin, M. J., Johnson, G. R., et al. 2005, A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults, *N Engl J Med*, vol. 352, pp. 2271-2284
- Parker, A. A., Staggs, W., Dayan, G. H., et al. 2006, Implications of a 2005 measles outbreak in Indiana for sustained elimination of measles in the United States, *N Engl J Med*, vol. 355, pp. 447-455
- Petropoulou, K. A., Gordon, S. M., Prayson, R. A., & Ruggieri, P. M. 2005, West Nile virus meningoencephalitis: MR imaging findings, *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 26, pp. 1986-1995
- Piyasirisilp, S., & Hemachudha, T. 2002, Neurological adverse events associated with vaccination, *Curr Opin Neurol*, vol. 15, pp. 333-338
- Pyrgos, V., & Younus, F. 2004, High-dose steroids in the management of acute flaccid paralysis due to West Nile virus infection, *Scand J Infect Dis*, vol. 36, pp. 509-512
- Rahal, J. J., Anderson, J., Rosenberg, C., et al. 2004, Effect of interferon-alpha2b therapy on St. Louis viral meningoencephalitis: clinical and laboratory results of a pilot study, *J Infect Dis*, vol. 190, pp. 1084-1087
- Ramers, C., Billman, G., Hartin, M., & Ho, S. 2000, Impact of a diagnostic cerebrospinal fluid enterovirus polymerase chain reaction test on patient management, *JAMA*, vol. 283, pp. 2680-2685
- Rao, B. L., Basu, A., Wairagkar, N. T., et al. 2004, A large outbreak of acute encephalitis with high fatality rate in children in Andhra Pradesh, India, in 2003, associated with Chandipura virus, *Lancet*, vol. 364, pp. 869-874
- Raschilas, F., Wolff, M., Delatour, F., et al. 2002, Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study, *Clin Infect Dis*, vol. 35, pp. 254-260
- Reef, S. E., Frey, T. K., Theall, K., et al. 2002, The changing epidemiology of rubella in the 1990s: on the verge of elimination and new challenges for control and prevention, *JAMA*, vol. 287, no. 4, pp. 464-472
- Rotbart, H. A., Webster, A. D., & Pleconaril Treatment Registry Group. 2001, Treatment of potentially life-threatening enterovirus infections with pleconaril, *Clin Infect Dis*, vol. 32, pp. 228-235
- Rowe, T., Cho, D. S., Bright, R. A., et al. 2003, Neurological manifestations of avian influenza viruses in mammals, *Avian Dis*, vol. 47, pp. 1122-1126
- Rupprecht, C. E., & Gibbons, R. V. 2004, Clinical practice. Prophylaxis against rabies, *N Engl J Med*, vol. 351, pp. 2626-2635
- Sawyer, M. H. 2002, Enterovirus infections: diagnosis and treatment, *Semin Pediatr Infect Dis*, vol. 13, pp. 40-47
- Sejvar, J. J. 2006, The evolving epidemiology of viral encephalitis, *Curr Opin Neurol*, vol. 19, pp. 350-357
- Sejvar, J. J., Chowdary, Y., Schomogyi, M., et al. 2004, Human monkeypox infection: a family cluster in the midwestern United States, *J Infect Dis*, vol. 190, pp. 1833-1840
- Sejvar, J. J., Labutta, R. J., Chapman, L. E., et al. 2005, Neurologic adverse events associated with smallpox vaccination in the United States, 2002-2004, *JAMA*, vol. 294, no. 21, pp. 2744-2750
- Shalabi, M., & Whitley, R. J. 2006, Recurrent benign lymphocytic meningitis, *Clin Infect Dis*, vol. 43, pp. 1194-1197
- Solomon, T. 2004, Flavivirus encephalitis, *N Engl J Med*, vol. 351, pp. 370-378
- Solomon, T., Dung, N. M., Vaughn, D. W., et al. 2000, Neurological manifestations of dengue infection, *Lancet*, vol. 355, pp. 1053-1059

- Solomon, T., Dung, N. M., Wills, B., et al. 2003, Interferon alfa-2a in Japanese encephalitis: a randomised double-blind placebo-controlled trial, *Lancet*, vol. 361, pp. 821-826
- Srinivasan, A., Burton, E. C., Kuehnert, M. J., et al. 2005, Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients, *N Engl J Med*, vol. 352, pp. 1103-1111
- Steiner, I., Budka, H., Chaudhuri, A., et al. 2005, Viral encephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management, *Eur J Neurol*, vol. 12, pp. 331-343
- Tebas, P., Nease, R. F., & Storch, G. A. 1998, Use of the polymerase chain reaction in the diagnosis of herpes simplex encephalitis: a decision analysis model, *Am J Med*, vol. 105, pp. 287-295
- Tomoda, A., Shiraishi, S., Hosoya, M., et al. 2001, Combined treatment with interferon-alpha and ribavirin for subacute sclerosing panencephalitis, *Pediatr Neurol*, vol. 24, pp. 54-59
- Tselis, A., & Lavi, E. 2000, Cytomegalovirus infection of the adult nervous system, in *Infectious Diseases of the Nervous System*, edited by L. Davis, Butterworth-Heinemann, London, pp. 109-137
- Tyler, K. L. 2004, Acute viral myelitis, in *Infections of the Central Nervous System*, 3rd ed., edited by W. M. Scheld, R. J. Whitley, & C. M. Marra, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 305-322
- Tyler, K. L., Pape, J., Goody, R. J., et al. 2006, CSF findings in 250 patients with serologically confirmed West Nile virus meningitis and encephalitis, *Neurology*, vol. 66, pp. 361-365
- Valassina, M., Cusi, M. G., & Valensin, P. E. 2003, A Mediterranean arbovirus: the Toscana virus, *J Neurovirol*, vol. 9, pp. 577-583
- Verma, A., & Berger, J. R. 2006, ALS syndrome in patients with HIV-1 infection, *J Neurol Sci*, vol. 240, pp. 59-64
- Wacharapluesadee, S., & Hemachudha, T. 2001, Nucleic-acid sequence based amplification in the rapid diagnosis of rabies, *Lancet*, vol. 385, pp. 892-893
- Warrell, M. J., & Warrell, D. A. 2004, Rabies and other lyssavirus diseases, *Lancet*, vol. 363, pp. 959-969
- Weil, A. A., Glaser, C. A., Amad, Z., & Forghani, B. 2002, Patients with suspected herpes simplex encephalitis: rethinking an initial negative polymerase chain reaction result, *Clin Infect Dis*, vol. 34, pp. 1154-1157
- Weinberg, A., Bloch, K. C., Li, S., et al. 2005, Dual infections of the central nervous system with Epstein-Barr virus, *J Infect Dis*, vol. 191, pp. 234-237
- Weinberg, A., Li, S., Palmer, M., & Tyler, K. L. 2002, Quantitative CSF PCR in Epstein-Barr virus infections of the central nervous system, *Ann Neurol*, vol. 52, pp. 543-548
- Whitley, R. J. 2006, Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults, *Antiviral Res*, vol. 71, pp. 141-148
- Whitley, R. J., Cloud, G., Gruber, W., et al. 1997, Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: results of a phase II study. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group, *J Infect Dis*, vol. 165, pp. 1080-1086
- Willoughby, R. E., Jr., Tieves, K. S., Hoffman, G. M., et al. 2005, Survival after treatment of rabies with induction of coma, *N Engl J Med*, vol. 352, pp. 2508-2514
- Yousry, T. A., Major, E. O., Ryschewitsch, C., et al. 2006, Evaluation of patients treated with Natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy, *N Engl J Med*, vol. 354, pp. 924-933

www.medilibros.com

C A P Í T U L O W INFECCIONES DEL SISTEMA

NERVIOSO

INFECCIONES POR HONGOS

Uslia Kant Misra, Jayantee Kalita y Ashok Verma

Epidemiología 1501	Tratamiento 1510
Patogenia 1502	Fármacos antifúngicos 1510
Patógenos fúngicos individuales 1502	Nuevos fármacos antifúngicos e inmunomoduladores 1512
Levaduras 1502	Cirugía 1512
Hongos dimórficos 1504	Tratamiento de las infecciones fúngicas específicas
Hongos filamentosos 1505	del sistema nervioso central 1512
Hongos dematiáceos (pigmentados) 1505	Meningitis criptocócica 1512
Hongos misceláneos 1507	Meningitis coccidioides 1513
Síndromes clínicos 1507	Histoplasmosis 1513
Meningitis y meningoencefalitis 1508	Cigomicosis 1513
Lesiones focales del sistema nervioso central 1509	Aspergilosis 1514
Diagnóstico 1509	Candidiasis 1514
Meningitis fúngica 1509	Pronóstico 1514
Infecciones fúngicas focales del sistema nervioso central 1510	

Más de 100.000 especies de hongos han sido identificadas en la naturaleza, y aproximadamente 300 de ellas son patógenas o potencialmente patógenas para los humanos (Drouhet, 2005). Los hongos son saprofitos en la naturaleza y tienen un papel importante en la descomposición y reciclado del material orgánico. Aunque únicamente un pequeño porcentaje de hongos se consideran patógenos, la incidencia de enfermedad fúngica ha ido creciendo en las últimas décadas, por razones que incluyen un empleo generalizado de antibióticos de amplio espectro y corticoides, una quimioterapia agresiva contra el cáncer, tratamiento inmunodepresor en los trasplantes de órganos sólidos y de médula ósea, aumento de la población de edad avanzada con diabetes, cáncer y disminución de la inmunidad natural y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Algunos hongos tienen predilección por el sistema nervioso central (SNC). En general, los hongos que causan infección en las meninges y en el espacio subaracnoideo (líquido cefalorraquídeo, LCR) se hallan en la fase de levadura (p. ej., *Cryptococcus* spp.) mientras que los que causan infección en el interior del parénquima cerebral se hallan en estadio filamentosos (p. ej., *Aspergillus* spp.). La baja frecuencia de algunas infecciones fúngicas específicas fuera de ciertas regiones geográficas, la diversidad de la forma de presentación clínica que oscila entre una ligera fungemia subclínica y fungemia y meningoencefalitis grave fulminante, y los agentes antifúngicos limitados hacen que su tratamiento sea todo un reto para los médicos. Sin embargo, recientes desarrollos en el inmunodiagnóstico y planteamientos terapéuticos se muestran prometedores. En este capítulo se expone una visión de conjunto de la epidemiología y de las características clínicas de las

infecciones fúngicas habituales, centrándose en las especies fúngicas específicas que causan enfermedad en el SNC.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de los hongos patógenos para los humanos existen como saprofitos en la naturaleza; causan infección en los individuos susceptibles cuando las esporas vehiculadas por el aire alcanzan los pulmones o los senos paranasales, o cuando las hifas o las esporas logran penetrar a través de una brecha cutánea o mucosa. La histoplasmosis, blastomicosis, coccidioidomicosis y paracoccidioidomicosis han sido denominadas micosis «endémicas» para subrayar su mayor prevalencia en ciertas localizaciones geográficas. La histoplasmosis es habitual en las áreas infestadas por murciélagos. La criptococosis y la histoplasmosis afectan particularmente a los pacientes expuestos a aves. En Estados Unidos, la histoplasmosis se observa con mayor frecuencia en Ohio y en el valle del río Mississippi y en las Montañas Apalaches y regiones mediooccidentales. *Histoplasma duboisii* se encuentra principalmente en el África subsahariana. *Coccidioides immitis* habita normalmente el suelo seco y ligeramente ácido, lo que limita su distribución a la parte sur occidental de Estados Unidos (valle de San Joaquín) y a partes de México y de Centroamérica y Sudamérica. *Blastomyces* spp. tiene una distribución mundial, pero la enfermedad clínica, la blastomicosis, tiene una distribución geográfica limitada a las cuencas de Ohio y Mississippi, la parte nororiental de Estados Unidos y algunas áreas de Canadá y África. La paracoci-

diodomicosis, denominada también blastomиеosis sudamericana, se limita a las regiones tropicales y subtropicales de Centroamérica y Sudamérica. *Cryptococcus*, *Aspergillus*, cigomicetos (*Mucor*) y especies de *Candida* se hallan distribuidas universalmente.

Con respecto a la enfermedad fúngica clínicamente reconocida en el SNC, las infecciones por *Cryptococcus* y *Candida* son las más habituales, seguidas por las causadas por *Coccidioides*, *Aspergillus* y cigomicetos. Otros hongos rara vez infectan al SNC. *Candida* y cigomicetos no suelen invadir las vísceras profundas ni el SNC en los huéspedes inmunocompetentes y, por ello, son oportunistas en la naturaleza, afectando, por lo general, a huéspedes inmunocomprometidos.

Recientemente, se ha observado una frecuencia creciente de la enfermedad fúngica del SNC. Un estudio del área de la bahía de San Francisco observó que el 75% de los pacientes con micosis invasiva tenían afecciones médicas importantes de base que afectaban al sistema inmunitario (Rees et al, 1998). Sólo el 9% se hallaban sanos en el momento de la infección fúngica sistémica. Los autores describen una incidencia global de infección micótica invasiva de 178 por millón de habitantes por año entre 1992 y 1993, pero la tasa ha aumentado a 5.000 por millón de habitantes por año en los individuos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Este estudio observa que las tasas de infección fúngica invasiva por millón por año en relación con los hongos individuales fueron mayores con *Candida* (73) seguido de *Cryptococcus* (66). No se dispone de datos epidemiológicos del mundo en desarrollo (Bharucha y Raven, 1999).

PATOGENIA

Los hongos producen enfermedad por invasión directa, liberación de toxinas y por causar reacciones alérgicas en el huésped. Los hongos no suelen ser invasivos a menos que haya factores predisponentes en el huésped. Penetran en el organismo principalmente por inhalación de esporas, y causan una infección pulmonar localizada, que puede ser asintomática o producir ligeros síntomas respiratorios. Esta infección inicial suele ser autolimitada, pero si no es el caso, puede pro-

gresar a fungemia. Si la fungemia supera los sistemas defensivos reticuloendotelial, celular y humoral, puede atravesar la barrera hematoencefálica y llegar al parénquima cerebral o a las meninges. Afortunadamente, rara vez se produce este fenómeno en los individuos sanos. Las otras vías de invasión fúngica incluyen las líneas arteriales permanentes o los catéteres venosos que pueden estar infectados por *Candida* spp., lo que causa fungemia. Otras vías de infección, menos frecuentes, son la piel (*Sporothrix*), el tracto oral y gastrointestinal (*Candida*) y los senos nasales (*Aspergillus* y cigomicetos). Por último, la inoculación directa del hongo en heridas por fractura craneoencefálica o durante procedimientos neuroquirúrgicos predispone también a infecciones fúngicas del SNC. En la Tabla 57C.1 se resumen algunas afecciones importantes que predisponen a las infecciones fúngicas del SNC.

PATÓGENOS FÚNGICOS INDIVIDUALES

Los hongos que causan infecciones en el SNC pueden clasificarse en levaduras, hongos dimórficos, hongos filamentosos y feohifomicetos (Dupont, 2003). *Pneumocystis jiroveci* (antiguamente *P. carinii*) está más próximo a los hongos que a los parásitos a tenor de las secuencias ribosómicas, pero dado que la infección por *Pneumocystis* responde a los antibacterianos y antiparasitarios, queda cubierto en el Capítulo 57D.

Levaduras

Cryptococcus

La criptococosis es la infección fúngica más frecuente del SNC. *Cryptococcus* spp. son hongos sistémicos que existen tanto en la naturaleza como en los huéspedes humanos en forma de levadura, sin producir hifas ni micelios. Se halla ampliamente distribuida en el suelo y en los excrementos de diversas aves, especialmente de palomas y pollos. De las 19 especies del género *Cryptococcus*, *C. neoformans*

TABLA 57C. 1 Hongos comunes, afinidad para causar enfermedad en el SNC y afecciones predisponentes

HONGO	INCIDENCIA	PREDILECCIÓN POR EL SNC	CONTEXTO	MENINGITIS	ABSCESO	INFARTO
<i>Candida</i>	Común	+	Neurocirugía, neutropenia, abuso de drogas por vía i.v.	+++	++	+
<i>Cryptococcus</i>	Común	+++	VIH, corticoides, inmunodepresión, diabetes, huésped normal	++++	+	+
<i>Coccidioides</i>	Común	+++	Huésped normal, VIH	++++	+	+
<i>Aspergillus</i>	Ocasional	++	Neutropenia, sinusitis, VIH, abuso de drogas por vía i.v.	+	+++	++++
Cigomicetos	Ocasional	++	Diabetes, acidosis, neutropenia, tratamiento quelante, abuso de drogas por vía i.v.	+	+	++++
<i>Histoplasma</i>	Ocasional	+	VIH, corticoides	+	+	+
<i>Blastomyces</i>	Ocasional	+	Huésped normal	+	+	-
<i>Sporothrix</i>	Ocasional	+	Desconocido	±	-	-
Hongos dematiáceos	Infrecuente	++	Huésped normal	±	++++	-
<i>Scedosporium</i>	Infrecuente	++	Casi ahogo, lesión craneoencefálica, empleo de esferoides	++	++	++
<i>Paracoccidioides</i>	Infrecuente	±	Desconocido	±	±	±

i.v.: intravenoso; SNC: sistema nervioso central; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.