

Tabla 57B.7

## Tratamiento y profilaxis de las virosis

CLASE FARMACOLÓGICA	ANTIVÍRICO	POSOLOGÍA	INDICACIONES	EFFECTOS ADVERSOS Y PRECAUCIONES
Análogos nucleósidos	Aciclovir	10 mg/kg/dosis (i.v.) cada 8 horas durante 14-21 días	Encefalitis por VHS en adultos	Alteraciones renales
		20 mg/kg/dosis (i.v.) cada 8 horas durante 21 días	Encefalitis neonatal por VHS	
		500 mg/m <sup>2</sup> /dosis (i.v.) cada 8 horas durante 21 días (equivalente a 10-12 mg/kg/dosis en adultos y hasta 20 mg/kg/dosis en lactantes)	Encefalitis por WZ en pacientes inmunodeprimidos o normales	
		15 mg/kg/dosis (i.v.) cada 8 horas durante 10-14 días	Infección por el virus del herpes B	
		800 mg (v.o.) 5 veces al día durante 7 días	Herpes zóster con distribución en los dermatomas	
	Famciclovir	500 mg (v.o.) 3 veces al día durante 7 días	Herpes zóster con distribución en los dermatomas	Es poco soluble Cefalea, náuseas Ajustar para insuficiencia renal
	Vaiaciclovir	1 g (v.o.) 4 veces al día durante 7 días	Herpes zóster con distribución en los dermatomas	Púrpura trombocítica trombótica/síndrome urémico-hemolítico en pacientes infectados por el VIH
	Ganciclovir	5 mg/kg (i.v.) cada 12 horas durante 14-21 días	Infección por CMV, virus del herpes B	Depresión de la médula ósea
	Valganciclovir	900 mg (v.o.) 2 veces al día durante 21 días (inducción), luego 900 mg (v.o.) al día	Retinopatía por CMV	Depresión de la médula ósea
	Ribavirina	2 g (i.v.) una sola vez, luego 1 g (i.v.) cada 6 horas durante 4 días, después 0,5 g (i.v.) cada 8 horas durante 6 días	Fiebre de Lassa	Anemia hemolítica
Análogos del pirofosfato	Citarabina	20-35 mg/kg/día durante 7 días	Infección por el virus del sarampión	Depresión de la médula ósea
		2 mg/kg (i.v.) 5 días a la semana durante 4 semanas	LMP (beneficio incierto)	
	Trifluridina	Solución oftálmica al 1 %	Queratoconjuntivitis herpética	
	Foscarnet	90 mg/kg (i.v.) cada 12 horas durante 14-21 días	Infección por VHS/WZ resistente al aciclovir	
Otros			Infección por CMV resistente al ganciclovir	Hipocalcemia, alteraciones renales
	Amantadina	100 mg (v.o.) 2 veces al día durante 5 días	Infección por el virus de la gripe tipo A*	Alteraciones del SNC junto con efectos adversos de tipo anticolinérgico
	Rimantidina	100 mg (v.o.) 2 veces al día durante 5 días	Infección por el virus de la gripe tipo A*	Menos efectos adversos sobre el SNC
	Oseltamivir	75 mg (v.o.) 2 veces al día durante 5 días	Infección por el virus de la gripe tipos A y B	
	Zanamivir	10 mg (intracraneal) 2 veces al día durante 5 días	Infección por el virus de la gripe tipos A y B	
Citocinas	Interferón-α	3 millones de U/día (subcutáneo)	LMP, infección por WZ resistente al aciclovir, hepatitis C	Efectos adversos de tipo gripal
		10 <sup>5</sup> -10 <sup>6</sup> U/m <sup>2</sup> de superficie corporal (intratecal)	PEES	
Complementos nutricionales	Vitamina A	400.000 UI (intramuscular)	Infección aguda por el virus del sarampión en pacientes con deficiencia de vitamina A	

\*Resistencia común; CMV: citomegalovirus humano; LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva; PEES: panencefalitis esclerosante subaguda; SNC: sistema nervioso central; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VHS: virus del herpes simple; VHZ: virus del herpes zóster.

El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) constituye la prueba diagnóstica más importante en los casos sospechosos de EVHS. El LCR generalmente muestra un aumento de la presión, con pleocitosis linfocítica (10-1.000 leucocitos por  $\mu$ l). Más del 95% de los casos de

EVHS demostrados por biopsia o PCR tienen pleocitosis en el LCR, aunque se han descrito casos infrecuentes con un LCR acelular al inicio (Domingues et al, 1997). La EVHS es hemorrágica con frecuencia y pueden detectarse eritrocitos y xantocromía en el LCR, aunque nin-

**TABLA 57B.8 Inmunoterapia de las virosis\***

TIPO DE INMUNOTERAPIA	INMUNOTERAPIA	DOSIS O VÍA DE ADMINISTRACIÓN	INDICACIONES
Hiperinmunoglobulina específica (Ig)	IGVZ (varicela zóster)	Una ampolla (125 U) por cada 10 kg de peso corporal (intramuscular)	Profilaxis postexposición en pacientes con hipogammaglobulinemia
	Inmunoglobulina de la rabia (rabia)	IGR humana, 20 UI/kg (inyectar la mayor cantidad posible en la zona de la herida y el resto por vía i.m. en una zona alejada de donde se ha puesto la vacuna)	Profilaxis postexposición
	Hiperinmunoglobulina del CMV humano	i.v.	Profilaxis después del trasplante de médula ósea
	Hiperinmunoglobulina del virus de la encefalitis centroeuropea	i.m.	Profilaxis postexposición después de varias picaduras de garrapatas en zonas endémicas
	Hiperinmunoglobulina del virus del sarampión	i.v.	Tratamiento de la encefalitis con cuerpos de inclusión del virus del sarampión en pacientes inmunodeprimidos
Hiperinmunoglobulina polivalente	Inmunoglobulinas por vía intravenosa	i.v.	Tratamiento de la meningoencefalitis crónica por enterovirus en pacientes con hipogammaglobulinemia
	Inmunoglobulinas por vía intravenosa	i.v.	Tratamiento de la mielopatía causada por el virus humano-I de la leucemia de linfocitos T
Linfocitos T citotóxicos	Linfocitos T citotóxicos específicos para el VEB		Profilaxis de la enfermedad linfoproliferativa causada por el VEB en pacientes que han sufrido un trasplante de médula ósea

\*Las vacunas atenuadas son: fiebre amarilla, sarampión, paperas, rubéola, viruela, poliomieltitis y virus de la varicela zóster. Las vacunas inactivadas son: poliomieltitis, rabia, gripe y arbovirus (virus de la encefalitis japonesa, virus de la encefalitis transmitida por las garrapatas, virus de Kyasanur Forest, virus del Valle del Rift, virus de la encefalitis equina del este, virus de la encefalitis equina del oeste y virus de la encefalitis equina de Venezuela). Las proteínas solubles incluyen la hepatitis B. Ig: inmunoglobulina; IGR: inmunoglobulina de la rabia; IGVZ: inmunoglobulina de la varicela zóster.

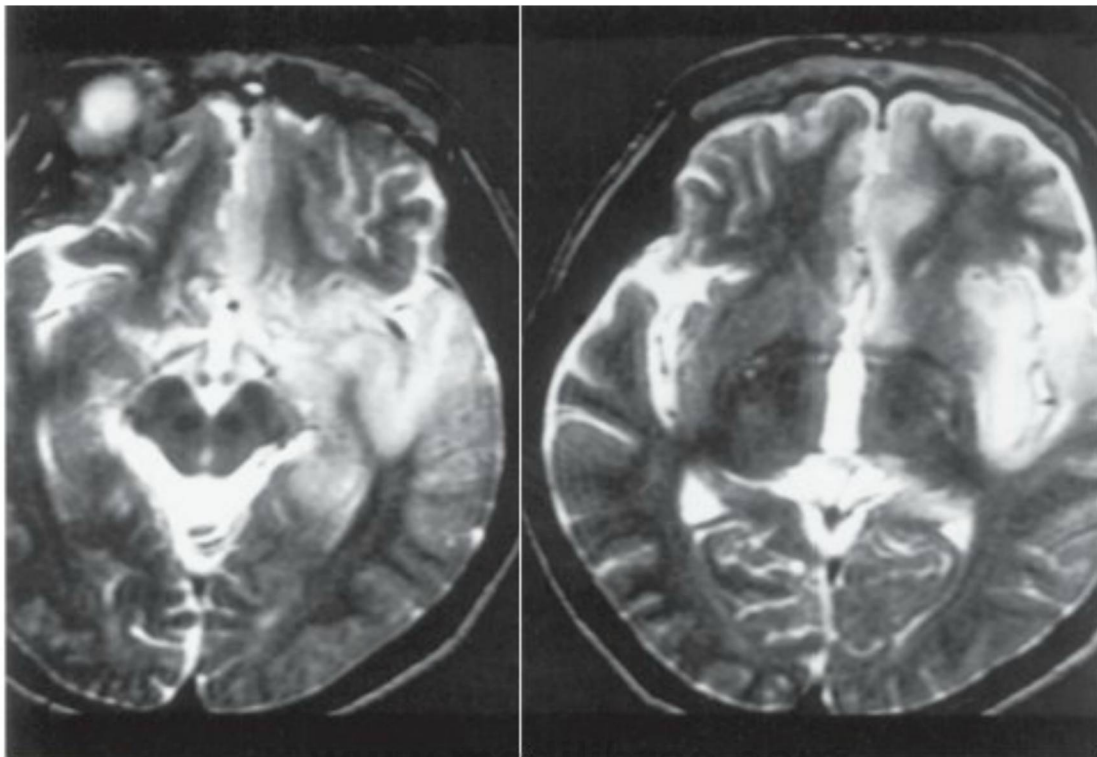
guno de ellos se produce con una frecuencia significativamente mayor en la EVHS que en otras causas de encefalitis focal. La concentración de proteínas en el LCR por lo general es moderadamente elevado y la de glucosa suele ser normal en más del 90% de los casos.

Los virus no pueden cultivarse en el LCR en más del 95% de los casos de EVHS; sin embargo, puede detectarse ADN del VHS en el LCR por técnicas de PCR. La amplificación del ADN del VHS en el LCR por pruebas de PCR tiene una sensibilidad y una especificidad mayor del 95% para el diagnóstico de la EVHS en comparación con la biopsia cerebral (Lakeman y Whitley, 1995; Tebas et al, 1998) y es el procedimiento diagnóstico de elección en la EVHS (v. Tabla 57B.6). Los resultados de la PCR de VHS en el LCR deben interpretarse a la luz de la probabilidad pretest de que un paciente tenga una EVHS (análisis de decisión bayesiana). Por ejemplo, una prueba negativa en un paciente con una baja probabilidad previa de EVHS (p. ej., 5%) reduce su probabilidad posttest a aproximadamente un 0,2%, mientras que el mismo resultado en un paciente con una alta probabilidad pretest de EVHS (p. ej., 60%) reduce la probabilidad a sólo un 6% (Tebas et al, 1998). Una prueba de LCR por PCR sigue siendo una técnica sensible para la detección de una EVHS incluso en pacientes que han recibido hasta una semana de terapia antivírica previa (Lakeman y Whitley, 1995). A pesar de la alta sensibilidad global de la PCR del VHS en el LCR, se han descrito resultados negativos falsos en pacientes cuyo LCR se obtuvo en las primeras 72 horas de enfermedad (Weil et al, 2002). Por esta razón, debe actuarse con precaución a la hora de suspender el tratamiento con aciclovir (ACV) en pacientes

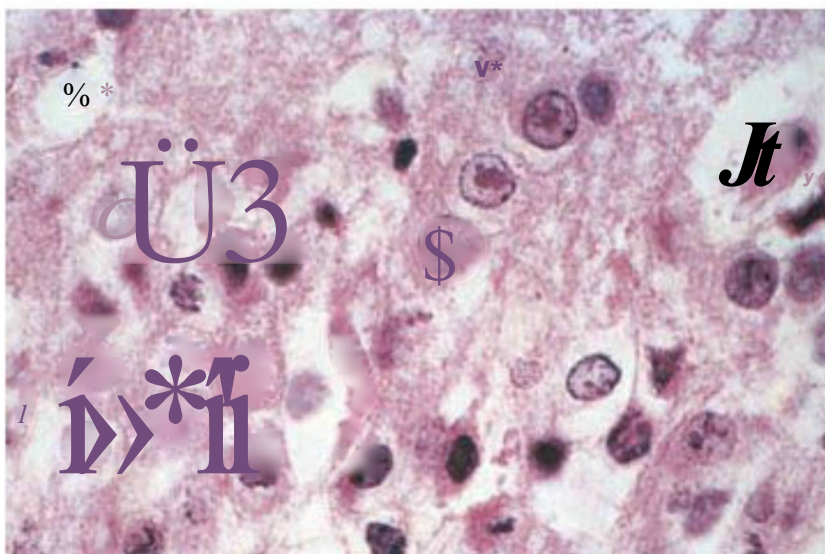
con sospecha de EVHS en base exclusivamente a una única prueba negativa de PCR para VHS de LCR obtenido en las 72 horas siguientes al inicio de los síntomas, salvo que se haya establecido un diagnóstico alternativo adecuado.

La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) se han utilizado para ayudar en el diagnóstico de la EVHS. La RM es significativamente más sensible que la TC y es el procedimiento de neuroimagen de elección en pacientes con sospecha de EVHS. Aproximadamente el 90% de los pacientes con una EVHS demostrada por PCR tienen anomalías en la RM que afectan a los lóbulos temporales (Domingues et al, 1997; Rascilas et al, 2002) (Fig. 57B.1). El electroencefalograma (EEG) puede ser anormal al inicio de la enfermedad, demostrando anomalías focales, lentamente difusas en las regiones temporales o descargas epileptiformes lateralizantes periódicas (PLED). Se observan anomalías del EEG que afectan a los lóbulos temporales en aproximadamente el 75% de los pacientes con EVHS demostrada por PCR (Domingues et al, 1997). La biopsia cerebral ahora se realiza en contadas ocasiones para el diagnóstico de la EVHS. La biopsia se reserva para casos atípicos, en los que el diagnóstico aún es dudoso o en los que responden mal al tratamiento. En las muestras de biopsia se observa necrosis hemorrágica, presencia del antígeno del VHS en neuronas infectadas y acumulación de partículas víricas que forman inclusiones intranucleares acidófilas (inclusiones tipo A de Cowdry) en las neuronas (Fig. 57B.2).

Debido a su seguridad, el tratamiento empírico con aciclovir debe instaurarse inmediatamente en caso de sospecha de encefalitis focal



**FIGURA 57B. 1** Encefalitis por herpes simple. Imágenes de RM potenciadas en T2 que muestran aumento de la señal en el lóbulo temporal medio izquierdo, lóbulo frontal inferior y corteza insular. (Cortesía de J. Healy.)



**FIGURA 57B.2** Neuronas con células granuladas en el hipocampo en la encefalitis por el virus del herpes simple 1. Gran parte de los núcleos contienen inclusiones intranucleares acidófilas de Cowdry tipo A, rodeadas por halos que bordean la cromatina nuclear. (Tinción con hematoxilina-eosina, X350.) (Cortesía de R. Kim.)

(v. Tabla 57B.7). La tasa de mortalidad en los casos de EVHS sin tratar es de alrededor del 70%, que se reduce al 19-28% en pacientes tratados con ACV. La morbilidad por encefalitis por VHS-1 sigue siendo alta y sólo un 37,5% de todos los pacientes con EVHS demostrada por biopsia y tratados con ACV sobreviven, con o sin déficits residuales leves. Sin embargo, en subpoblaciones específicas de pacientes con EVHS tratados con ACV, el pronóstico puede ser considerablemente mejor. Por ejemplo, aproximadamente el 50% (12/24) de los pacientes en quienes el tratamiento con ACV se inició cuando el Glasgow era superior a 6 sobrevivieron sin secuelas o con secuelas mínimas, y alrededor del 60% de los pacientes menores de 30 años con un Glasgow mayor de 6 sobrevivieron sin secuelas o con secuelas menores. Generalmente los resultados han sido similares en estudios basados en la PCR, y un 37-56% de los pacientes son normales o tienen una discapacidad o secuelas leves a los 6 meses de seguimiento (Domingues et al, 1997; Raschilas et al, 2002). La supervivencia y el pronóstico de la EVHS están influidos por varios factores, como el nivel de consciencia al inicio de la terapia (p. ej., GCS), la edad del paciente y la duración de la enfermedad antes del tratamiento (Marton et al, 1996; Raschilas et al, 2002). En el ensayo CASG, sobrevivieron todos los pacientes (9/9) tratados con ACV en los 4 días siguientes al inicio de fiebre, cefalea y déficits neurológicos focales, mientras que la tasa de mortalidad fue del 35% entre aquellos en los que el tratamiento con ACV se inició cuando la enfermedad había durado más de 4 días. En otro estudio, la tasa de recuperación fue del 50% en los pacientes tratados en los 5 días siguientes al inicio de la enfermedad (Marton et al, 1996). En un tercer estudio basado en la PCR, un 75% de los pacientes con un resultado finalmente favorable habían recibido el tratamiento con ACV en los 2 días siguientes al ingreso hospitalario en comparación con sólo el 30% de los que tenían un mal pronóstico (Raschilas et al, 2002).

El curso estándar del tratamiento con ACV en la EVHS es de 10 mg/kg i.v. cada 8 horas en adultos (20 mg/kg cada 8 horas en recién nacidos y niños) durante 14-21 días. No hay datos sobre el uso de antiviricos orales en el tratamiento de la EVHS. Aún no se ha establecido el papel de los corticosteroides. Algunos estudios retrospectivos han sugerido que no existe un daño obvio y la adición de corticosteroides al tratamiento con ACV puede aportar cierto beneficio (Kamei et al, 2006), aunque se necesitan ensayos clínicos controlados antes de poder establecer definitivamente el papel del tratamiento con corticosteroides como complemento del ACV. La insuficiencia renal es un efecto secundario infrecuente, normalmente reversible, del tratamiento con ACV. La dosis de ACV debe ajustarse adecuadamente en pacientes con insuficiencia renal.

Puede producirse una recaída clínica después del tratamiento con ACV (con mayor frecuencia en recién nacidos y niños que en adultos), se supone que causado por mecanismos inmunes o por persistencia de infección vírica activa. Las pruebas de PCR para el VHS en LCR pueden ayudar a distinguir entre estas dos posibilidades: los pacientes con recidiva debida a mecanismos de mediación inmunitaria dan resultados negativos en la PCR, mientras que aquellos que presentan recidiva por infección residual dan resultados positivos. Los pacientes con recidiva de la EVHS que dan resultados positivos en la PCR deben tratarse de nuevo con ACV y debe descartarse la posibilidad de que estén infectados por un virus resistente a este antivirico. El foscarnet es un fármaco alternativo en el caso de los pacientes en quienes se sospeche o se demuestre que están infectados por cepas resistentes al ACV o que presenten alergia a este medicamento. La vidarabina ha dejado de utilizarse para el tratamiento de la EVHS.

### ***Meningoencefalitis neonatal producida por el virus del herpes simple***

Al contrario de lo que sucede en los adultos, en los que la EVHS está causada en la mayoría de los casos por el VHS-1, el VHS-2 es el patógeno causal más común en la meningoencefalitis neonatal producida por el VHS (ENVHS) (aunque también puede deberse a VHS-1). Los neonatos que contraen la infección por el VHS durante el paso por la vía del parto desarrollan infección del SNC en un 50% de los casos (Kimberlin, 2005). La enfermedad del SNC puede ser o bien un componente de un síndrome similar a la septicemia diseminada con afectación multiorgánica (durante la primera semana de vida) o bien una enfermedad neurológica aislada (durante las 2-10 primeras semanas de vida), con o sin otras alteraciones asociadas, como vesículas en la piel o en la membrana mucosa o lesiones de la conjuntiva (enfermedad de piel, ojos o boca). La presencia de vesículas en la piel o de lesiones en las mucosas en un lactante de esta edad, incluso en ausencia de fiebre o síntomas sistémicos, exige el análisis inmediato del LCR y la realización de pruebas de PCR para el VHS, ya que en el 30% de los lactantes con lesiones de la piel, ojos y boca aparentemente aisladas aparece más adelante afectación del SNC. Los neonatos con infección por el VHS deben ser tratados empíricamente con ACV por vía intravenosa (20 mg/kg cada 8 horas) mientras se esperan los resultados del ensayo de PCR. El tratamiento debe mantenerse durante 14 días en los lactantes que presentan afectación aislada de la piel, ojos y boca, y durante 21 días en los que presentan septicemia o evidencia de afectación del SNC. Las recidivas de las lesiones de la piel, los ojos y la boca (con el consiguiente riesgo de afectación del SNC y, por tanto, de déficits neurológicos) son frecuentes durante el primer año de vida, con independencia de que la enfermedad se haya presentado o no inicialmente con afectación del SNC. Por esta razón, actualmente se está realizando un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico sobre el tratamiento profiláctico con aciclovir por vía oral durante 3-6 meses a continuación del tratamiento por vía intravenosa (Kimberlin, 2005). En el futuro, las técnicas de PCR para el VHS permitirán realizar una evaluación más precisa de la respuesta al tratamiento, así como la determinación del pronóstico y de la duración necesaria del tratamiento antivirico.

### ***Meningitis producida por el virus del herpes simple***

La meningitis por VHS explica aproximadamente el 10% de los casos de meningitis vírica aguda en adultos. Durante el primer episodio de herpes genital (generalmente causado por el VHS-2), aproximadamente el 36% de las mujeres y el 11% de hombres presentan síntomas meningíticos, como fiebre, cefalea y rigidez de nuca. De éstos, el 20% presentará episodios recidivantes de meningitis (v. más adelante). Los pacientes con meningitis por VHS-2 tienen lesiones genitales concomitantes con escasa frecuencia; en un estudio, más del 80% no tenían historia de lesiones genitales ni lesiones genitales activas en el momento de la presentación (O'Sullivan et al, 2003). Los cultivos víricos del LCR son siempre negativos durante los episodios recidivantes de meningitis, aunque el virus puede ser aislado durante el primer episodio de infección primaria. Se han descrito otras complicaciones neurológicas, como parestesias, retención de orina y mielitis transversa en las infecciones producidas por el VHS-2.

Mediante PCR del LCR se ha identificado el VHS-2 en un subconjunto importante de pacientes con síndrome de meningitis linfocítica recidivante benigna, denominada también meningitis de Mollaret (Shalaby y Whitley, 2006). Este síndrome puede estar asociado con la

presencia en el LCR de células de Mollaret (células grandes del linaje de los monocitos-macrófagos). En una de las series de mayor tamaño realizadas hasta la fecha, en el 85% de los pacientes se pudo detectar el ADN del VHS y en el 91% de estos casos se trataba del VHS-2 (Tedder et al, 1994). Los pacientes eran predominantemente de sexo femenino y tuvieron entre 3 y 9 episodios de meningitis en un período de 2 a 23 años. De estos pacientes, sólo el 23% tenía antecedentes de herpes genital y en ningún caso las lesiones herpéticas genitales estaban presentes durante el episodio más reciente de meningitis.

### ***Virus de la varicela zóster***

**Infección primaria.** Un 95% de la población adulta ha sido infectada por el virus de la varicela-zóster (WZ) y el riesgo de por vida de desarrollar un herpes zóster es del 3-5%. El WZ puede afectar prácticamente a cualquier parte del SNC y del SNP (Gilden, 2004; Gilden et al, 2000, 2005; Kleinschmidt-DeMasters y Gilden, 2001). La infección primaria por WZ puede causar meningitis o encefalitis en pacientes inmunodeprimidos. Se produce una ataxia cerebelosa aguda autolimitada en aproximadamente 1 de cada 4.000 niños (< 15 años) durante o inmediatamente después de una infección primaria por WZ (varicela). La encefalomiелitis postinfecciosa se produce en 1 de cada 2.500 casos de infección primaria por WZ. El síndrome de Reye (2,5 por 10.000 casos) se ha asociado a la infección primaria por WZ, especialmente en niños tratados con ácido acetilsalicílico de forma concomitante.

La reactivación del herpes zóster puede producir meningitis, mielitis y encefalitis en niños mayores y adultos. La «encefalitis» por zóster puede producirse en huéspedes inmunocompetentes e inmunodeprimidos y suele deberse a la reactivación del herpes zóster décadas después de una infección inicial de varicela. La encefalitis por WZ es, de hecho, una vasculopatía más que una encefalitis verdadera (Gilden, 2004; Gilden et al, 2000, 2005; Kleinschmidt-DeMasters y Gilden, 2001). En los individuos mayores de 60 años inmunocompetentes, la vasculopatía por WZ (llamada previamente *arteritis granulomatosa*) suele manifestarse con déficits focales agudos por afectación de arterias cerebrales grandes, semanas a meses después de un herpes zóster de distribución por el trigémino. La mayoría de casos son monofásicos, aunque casi nunca siguen un curso crónico o con remisiones-recadas (Gilden, 2004; Gilden et al, 2005). El LCR muestra una pleocitosis linfocítica. La RM muestra un gran infarto único, con mayor frecuencia en el territorio de la carótida interna o de la arteria cerebral anterior o media, y en la autopsia pueden encontrarse partículas, antígeno y ADN del virus en la arteria infectada. El diagnóstico puede hacerse por demostración por PCR de ADN del WZ en LCR o por demostración de inmunoglobulina M (IgM) frente al WZ o síntesis intratecal de inmunoglobulina G (IgG) frente al WZ en el LCR.

En individuos inmunodeprimidos, la reactivación del WZ produce una vasculopatía multifocal con afectación predominante de las arterias de calibre pequeño y mediano, causando un síndrome clínico de cambios del estado mental, déficits focales y pleocitosis mononuclear en el LCR (Gilden, 2004; Gilden et al, 2005). El exantema característico del herpes zóster puede ser inexistente. La neuroimagen muestra infartos multifocales hemorrágicos e isquémicos corticales y subcorticales. El diagnóstico puede establecerse por PCR del WZ en el LCR o demostración de IgM en el LCR o síntesis de anticuerpos específicos frente al WZ.

El WZ se ha identificado cada vez más como una causa importante de meningitis vírica en huéspedes inmunocompetentes, incluso en ausencia de una varicela característica o un exantema de herpes zóster (Kupila et al, 2006; Morgensen y Larsen, 2006). En un estudio

reciente, el WZ representó el 8% de los casos de meningitis víricas, situándolo en tercer lugar de importancia, por detrás de los enterovirus y el virus del herpes simple tipo 2 (Kupila et al, 2006).

No se han realizado ensayos clínicos aleatorizados sobre el tratamiento antivírico para la infección del SNC por WZ. Generalmente se recomienda el ACV intravenoso (10 mg/kg cada 8 horas) durante 7-10 días para el tratamiento de niños y adultos inmunodeprimidos con varicela. Los pacientes con enfermedad del SNC por WZ que incluye una vasculopatía deben tratarse con aciclovir i.v. (10-20 mg/kg o 500 mg/m<sup>2</sup> cada 8 horas) durante un mínimo de 7 (Gilden, 2004) a 14 (Steiner et al, 2005) días, combinado con un pulso de corticosteroides durante 3-5 días (p. ej., 60-80 mg/día de prednisona) (Gilden, 2004; Steiner et al, 2005). Los individuos infectados por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con un herpes zóster localizado (no diseminado) en dermatomas pueden tratarse con famciclovir oral (500 mg tres veces al día) o valaciclovir (1.000 mg tres veces al día) durante 7-10 días.

**Herpes zóster.** Una vez que se ha producido la infección primaria, el WZ permanece en estado de latencia en las células de los ganglios de las raíces dorsales. La reactivación del virus produce el herpes zóster (culebrilla). El WZ puede reactivarse como consecuencia de un traumatismo o lesión de la médula espinal o de las raíces nerviosas o en respuesta a una disminución de la inmunidad celular frente al WZ producida por el envejecimiento, el cáncer, la administración de fármacos citotóxicos o una enfermedad sistémica. Normalmente el herpes zóster es la primera manifestación clínica de la infección por el VIH, en cuyo caso puede tener una evolución clínica prolongada y afectar a varios dermatomas. La incidencia de herpes zóster es hasta 25 veces mayor en los individuos infectados por VIH que en la población general.

Las manifestaciones clínicas iniciales del herpes zóster son generalmente dolor y parestesias en uno o dos dermatomas adyacentes medulares o craneales (Gilden et al, 2000). A los 3-4 días de la aparición del dolor, se observa una erupción vesicular pruriginosa en el área de la raíz afectada. La erupción puede durar entre 10 días y 2 semanas. En algunos casos, pueden aparecer unas cuantas lesiones fuera del dermatoma afectado. El herpes zóster suele afectar a los dermatomas torácicos, generalmente a los dermatomas D5-D12. Entre el 14 y el 20% de los pacientes presentan afectación en la distribución de los pares craneales y el 16% en los dermatomas lumbosacros (generalmente en L1 o L2). La afectación de la primera división del ganglio del trigémino produce herpes zóster oftálmico y puede dar lugar a conjuntivitis, queratitis, uveítis anterior o iridociclitis. Por suerte, casi nunca se observa pérdida de la visión secundaria a herpes zóster oftálmico, siempre que el cuidado ocular sea meticuloso. La afectación del ganglio geniculado produce herpes zóster auditivo o síndrome de Ramsay-Hunt (parálisis facial dolorosa acompañada de exantema vesicular en el conducto auditivo externo y en el tímpano). El herpes zóster que afecta a los dermatomas cervicales y torácicos puede estar asociado con mielitis, y en la región lumbosacra puede acompañarse de íleo paralítico o disfunción de la vejiga urinaria. Existe una variante clínica, el zóster no herpético, que consiste en síndromes que cursan con dolor radicular de larga duración sin las lesiones cutáneas características del herpes zóster pero con pruebas de infección activa por WZ, como PCR de LCR positiva o anticuerpos IgM frente al WZ en el LCR.

Las principales complicaciones del herpes zóster son la neuralgia postherpética, la atrofia motora segmentaria en el dermatoma afectado, la meningitis, la mielitis, la vasculitis de los grandes vasos sanguíneos (que generalmente afecta a la arteria carótida o a sus ramas en el lado afectado por el herpes zóster oftálmico) y la leucoencefalitis multifocal



o encefalitis con vasculopatía cerebral generalizada (Gilden, 2004; Gilden et al, 2000,2005). La encefalitis por el WZ con vasculopatía se ha descrito en pacientes con cáncer y sida y en sujetos tratados con ciclofosfamida o corticosteroides. Este síndrome puede cursar sin signos de infección cutánea o progresar una vez que las lesiones de la piel han curado. Los infartos mixtos isquémicos y hemorrágicos en las sustancias gris y blanca subcortical y las lesiones isquémicas o desmielinizantes o ambas de la sustancia blanca profunda pueden detectarse mediante imágenes radiológicas y estudio de anatomía patológica.

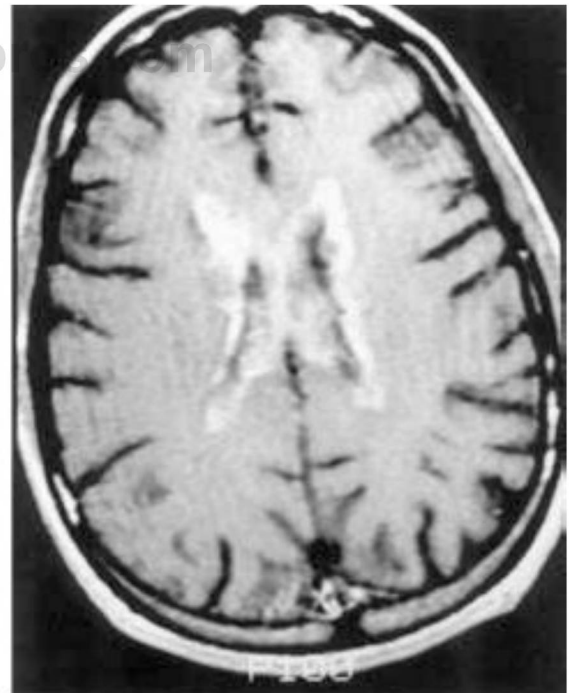
Los factores de riesgo de neuralgia postherpética en los pacientes con herpes zóster son la edad de más de 50 años y las alteraciones prodrómicas de la sensibilidad. Los objetivos del tratamiento son disminuir el dolor, reducir la dispersión del virus y acortar el curso clínico. El ACV (800 mg por vía oral cinco veces al día durante 7 días), el famciclovir (500 mg por vía oral tres veces al día durante 7 días) y el valaciclovir (1 g por vía oral cuatro veces al día durante 7 días) aceleran la curación de las lesiones cutáneas y disminuyen el dolor agudo asociado si el tratamiento se inicia antes de las 72 horas de la aparición de la lesión herpética. No se sabe con certeza si estos fármacos sirven o no para disminuir de forma significativa la incidencia, duración y gravedad de la neuralgia postherpética. En pacientes sin contraindicaciones, puede administrarse una pauta corta de corticosteroides (40 mg de prednisolona al día o equivalente) disminuyendo la dosis progresivamente durante 3 semanas, junto con el antivírico, pero probablemente debe evitarse en pacientes infectados por VIH o inmunodeprimidos. Comparada con la terapia sólo con ACV, la adición de corticosteroides ha demostrado ser eficaz para mejorar el estado general (reducción del dolor durante la fase aguda), aunque no se conoce aún la eficacia de este régimen terapéutico para reducir el riesgo de neuralgia postherpética. La administración intratecal de metilprednisolona y de gabapentina por vía oral ha demostrado en algunos estudios clínicos ser eficaz para el tratamiento de la neuralgia postherpética. En un estudio doble ciego controlado con placebo y multicéntrico se ha evaluado una vacuna de varicela con virus vivos atenuados («Varivax») en más de 38.000 adultos mayores de 60 años para observar su capacidad de reducir la incidencia de herpes zóster y neuralgia secundaria postherpética. La vacuna redujo la incidencia de herpes zóster un 51% y la incidencia de neuralgia postherpética en los que aún desarrollaron herpes zóster un 67% (Oxman et al, 2005) y fue aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos en mayo de 2006 para su uso en personas mayores de 60 años.

### Citomegalovirus

El citomegalovirus (CMV) causa infecciones persistentes agudas y subclínicas en humanos. Se transmite a través de la saliva, la leche, las secreciones de los órganos genitales, el semen, las transfusiones sanguíneas y los trasplantes de órganos, y entre el 40 y el 100% de los individuos de la población general son seropositivos al CMV. Las complicaciones neurológicas relacionadas con el CMV incluyen retinitis, encefalitis, polirradiculomielopatía, neuropatía y síndrome de Guillain-Barré (Griffiths, 2004). En el huésped inmunocompetente, el CMV puede causar infección asintomática, mononucleosis, meningitis aséptica o síndrome de Guillain-Barré. La encefalitis por CMV es extraordinariamente infrecuente en pacientes inmunocompetentes más allá del período neonatal, y generalmente se presenta como una encefalopatía con o sin déficits focales en el contexto de una enfermedad febril subaguda. Sin embargo, el feto y el adulto inmunodeprimidos presentan un riesgo elevado de desarrollar una enfermedad del SNC causada por una infección por CMV. El virus también

puede infectar los nervios periféricos, las raíces de los nervios y la médula espinal en pacientes con infección por el VIH en fase avanzada, en cuyo caso la afectación neurológica se presenta como una mielorradiculitis ascendente (Miller et al, 1996).

**Infección congénita por CMV.** La infección por CMV es la infección congénita más frecuente en humanos y puede causar lesiones graves al feto. Se ha calculado que alrededor del 1% de los recién nacidos tienen una infección por CMV, de los que aproximadamente un 7% presentan una enfermedad sintomática. La tasa de mortalidad en recién nacidos con enfermedad sintomática es del 10-30%, y hasta del 90% de los supervivientes tendrán secuelas neurológicas. La tasa de secuelas en recién nacidos con infección primaria asintomática se calcula en un 15% (Griffiths y McLaughlin, 2004). Además de los casos congénitos con infección intrauterina, se producen casos en el período perinatal como consecuencia del paso por el canal del parto infectado o por la lactancia materna. Los niveles elevados y persistentes de replicación del virus en el ojo y en el cerebro del feto producen encefalitis, endodermitis y retinopatía, un cuadro clínico similar al que se observa en pacientes con infección oportunista por CMV infectados por el VIH. Desde un punto de vista anatomopatológico, cabe decir que la encefalitis sigue un patrón circunventricular y puede causar polimicrogiria e hidrocefalia (Fig. 57B.3). La TC característicamente muestra calcificaciones circunventriculares en el 20-30% de los niños con infección por CMV sintomática. La retinitis con



**FIGURA 57B.3** Ventriculitis por citomegalovirus humano.

La imagen de RM potenciada en T1 realizada con gadolinio muestra realce del medio de contraste en el epéndimo de los ventrículos laterales. (Cortesía de J. Healy.)

atrofia óptica se observa en aproximadamente el 15% y causa cicatrices retinianas hiperpigmentadas características. Como se ha señalado, el 90% de los supervivientes de una infección congénita por CMV tienen secuelas neurológicas residuales, como retraso psicomotor y de aprendizaje, retraso mental, crisis epilépticas, atrofia óptica y retinitis y pérdida auditiva. La infección congénita leve o subclínica puede manifestarse más tarde en la infancia como sordera neurosensorial o retraso del desarrollo. De hecho, la infección congénita por CMV es la causa no hereditaria más común de sordera en Estados Unidos.

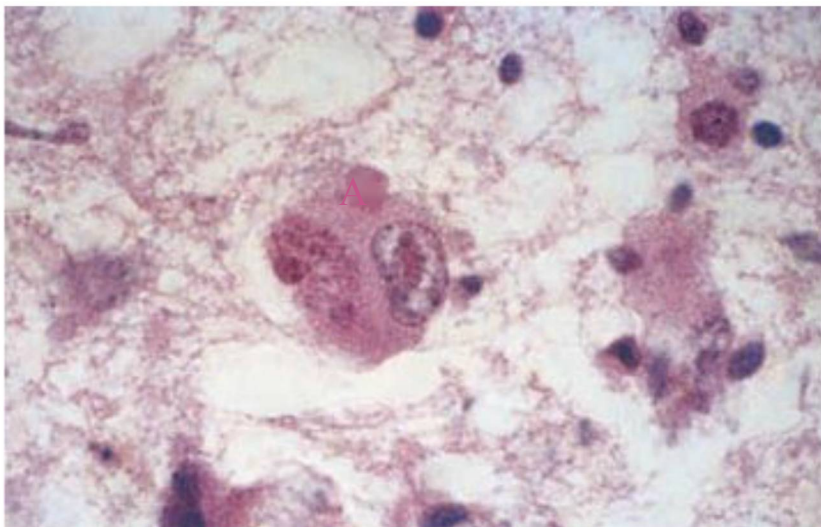
El diagnóstico de la forma congénita puede hacerse por identificación del ADN del CMV en orina, saliva o LCR durante el período posnatal inmediato. Debido a que la excreción urinaria de CMV persiste con frecuencia durante el primer año de vida, puede ser útil aislar el virus o el ADN vírico de la orina en el diagnóstico posterior. Se encuentran células con inclusión de CMV en los órganos afectados (Fig. 57B.4) y en preparaciones teñidas de sedimento urinario y saliva. Puede ser difícil interpretar los estudios serológicos por la transferencia transplacentaria de anticuerpos maternos. La detección en el recién nacido de anticuerpos IgM específicos de CMV en el LCR o la síntesis de anticuerpos intratecales específicos del CMV apoya el diagnóstico de infección aguda del SNC.

En un estudio clínico realizado con el objetivo de evaluar la eficacia de la administración intravenosa de ganciclovir (4-6 mg/kg cada 12 horas durante 6 semanas) en neonatos con infección congénita por CMV sintomática, un 69% de los niños tratados en comparación con sólo el 39% de los niños no tratados mostraron una mejoría de los potenciales evocados auditivos del tronco encefálico. Más significativamente, ninguno de los niños tratados con ganciclovir (en comparación con el 42% de los no tratados) mostró una mayor pérdida auditiva en los 6 meses iniciales después de la infección (Kimberlin et al, 2003; Whitley et al, 1997).

**Infección por CMV en pacientes adultos inmunodeprimidos.** La encefalitis por CMV en pacientes inmunodeprimidos con sida o trasplantes de órganos (Griffiths, 2004; Tselis y Lavi, 2000) se manifiesta con frecuencia como una encefalopatía febril inespecífica con o sin signos locales. La encefalitis por CMV se produce normalmente en

pacientes con sida con un recuento de células CD4<sup>+</sup> inferior a 50 células/mm<sup>3</sup>, aunque los pacientes con recuentos inferiores a 100/mm<sup>3</sup> tienen un riesgo mayor de desarrollar viremia por CMV (Griffiths, 2004). La encefalitis por CMV asociada con el sida se presenta bien como una encefalitis con nódulos microgliocíticos con inicio agudo (confusión, *delirium*) o bien como una ventriculoencefalitis de inicio insidioso y progresión más lenta, caracterizada por confusión y parálisis de los pares craneales. En los pacientes con sida, el CMV produce un espectro muy amplio de alteraciones anatomopatológicas del cerebro, desde nódulos microgliocíticos diseminados, ependimitis necrosante extensa e infiltrados perivasculares hasta leucoencefalopatía necrosante o necrosis focal profunda en el parénquima. La gran variedad de alteraciones cerebrales está probablemente relacionada con el grado de inmunodepresión, lo que da lugar a una variación muy amplia en la viremia y en la interacción sinérgica entre el CMV y el VIH. El daño en el SNC es dos veces más frecuente entre los pacientes que tienen retinitis (Griffiths, 2004).

El diagnóstico de encefalitis por CMV puede ser difícil, especialmente mediante pruebas serológicas, debido a que los valores de anticuerpos para el CMV pueden fluctuar espontáneamente. Actualmente, se está intentando la cuantificación de la viremia (especialmente en los leucocitos de la sangre periférica) mediante pruebas serológicas y de detección del virus en pacientes que presentan infección persistente. Estas técnicas servirían también para predecir qué pacientes inmunodeprimidos desarrollarán una enfermedad con afectación orgánica terminal secundaria a la infección por el CMV. Se ha comunicado una sensibilidad de la PCR en este tipo de infección del 82% y una especificidad del 99% en pacientes con sida con afectación del SNC secundaria a infección por el CMV (Cinque et al, 1997). La viremia por CMV detectada por PCR puede predecir el desarrollo de retinitis. Los hallazgos de las pruebas de neuroimagen en este tipo de infección en pacientes inmunodeprimidos y que han sido sometidos a trasplante aún no han sido bien caracterizados. En el caso de los pacientes con sida, se ha descrito una serie muy amplia de hallazgos en las pruebas de neuroimagen, que oscilan desde apariencia normal a atrofia generalizada, alteraciones circunventriculares y lesiones focales discretas que a menudo afectan a la sustancia blanca. La RM es más sensible que la TC y muestra general-



**FIGURA 57B.4** Células en globo con núcleo excéntrico en la encefalitis por el citomegalovirus humano. Un cuerpo de inclusión intranuclear acidófila de Cowdry tipo A, con un halo alrededor, bordea la cromatina nuclear. El citoplasma contiene también material de inclusión granular. (Tinción con hematoxilina-eosina, x350.) (Cortesía de R. Kim.)

mente un aumento de señal circunventricular en las imágenes potenciadas en T2 y realce ependimario en las imágenes potenciadas en T1.

La polirradiculitis por CMV se asocia con frecuencia a una infección por CMV concomitante en otra parte del cuerpo (Miller et al, 1996). Muchos pacientes con este síndrome tienen un perfil de pleocitosis neutrofílica con concentración baja de glucosa en el LCR, prácticamente patognomónica. El diagnóstico se confirma por ampliación del ADN del CMV por PCR del LCR.

Tanto el ganciclovir como el foscarnet y el cidofovir son antiviricos eficaces para el tratamiento de la infección por el CMV *in vitro* y, en algunos contextos clínicos, *in vivo*. Los pacientes con enfermedad neurológica por CMV con frecuencia se tratan con ganciclovir o foscarnet o una combinación de ambos fármacos, aunque los datos de la eficacia son, por desgracia, limitados. En pacientes con sida, la reconstitución inmune después de la introducción del tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA) puede ayudar a controlar la replicación del CMV y la enfermedad. En pacientes inmunodeprimidos, incluidos los que tienen sida, la terapia de inducción antivírica recomendada incluye ganciclovir intravenoso (5 mg/kg cada 12 horas durante 2-3 semanas), seguido de tratamiento de mantenimiento con ganciclovir intravenoso (5 mg/kg/día, 5 días por semana) o valganciclovir oral (900 mg/día oral). El foscarnet debe reservarse para el tratamiento del CMV resistente al ganciclovir por su toxicidad y vía de administración intravenosa (Griffiths, 2004). El foscarnet se administra por vía intravenosa (90 mg/kg cada 12 horas durante 2-3 semanas) para el tratamiento de inducción, seguido de 90-120 mg/kg intravenoso para el mantenimiento. La terapia de mantenimiento debe continuarse en pacientes con VIH hasta que el recuento de CD4<sup>+</sup> se mantenga por encima de 100-150 células/mm<sup>3</sup> durante más de 6 meses. Los datos clínicos sobre el uso de cidofovir para el tratamiento de la enfermedad del SNC por CMV son limitados, aunque se ha utilizado extensamente en el tratamiento de la retinitis por CMV. Debido a la elevada incidencia de infección subclínica en la población adulta, se debe administrar profilácticamente la hiperinmunoglobulina humana del CMV a los receptores de trasplante (v. Tabla 57B.8).

### ***Virus de Epstein-Barr***

La infección primaria por el virus de Epstein-Barr (VEB) puede ser asintomática, cursar como una enfermedad febril inespecífica o presentarse como el síndrome clásico de mononucleosis con linfadenopatía cervical, faringitis exudativa y esplenomegalia. Sigue sin determinarse la patogenia de la enfermedad del SNC asociada al VEB, ya que el virus, el antígeno vírico o el ácido nucleico vírico casi nunca se aíslan directamente del tejido del SNC en pacientes con encefalitis o mielitis, lo que plantea la posibilidad de que al menos algunas manifestaciones del SNC pueden ser fenómenos inmunes postinfecciosos o parainfecciosos. Sin embargo, estudios recientes sugieren que los pacientes con una enfermedad neurológica asociada al VEB con frecuencia tienen ADN del VEB que puede amplificarse a partir del LCR y que con frecuencia se asocia a ARN vírico amplificable con replicación vírica lítica (Weinberg et al, 2002, 2005).

En menos del 1% de los casos de mononucleosis infecciosa por VEB se produce una enfermedad significativa del sistema nervioso que puede manifestarse como meningitis, encefalitis, cerebelitis, mielitis transversa, neuritis óptica, neuropatía craneal, síndrome de Guillain-Barré o como un síndrome de neuropatía autónoma o sensitiva de fibras pequeñas (Doja et al, 2006). La infección más común sintomática del SNC asociada al VEB es la meningitis. Los casos de meningitis asintomática definida por laboratorio probablemente su-

peran a los casos sintomáticos; hasta el 25% de los pacientes con mononucleosis infecciosa aguda pueden tener una pleocitosis en el LCR, a pesar de la ausencia de signos o síntomas de meningitis. La meningitis por VEB no tiene signos característicos, aunque la presencia de linfocitos atípicos en el LCR puede sugerir el diagnóstico. El diagnóstico normalmente se hace por ampliación del ADN del VEB por PCR en el LCR. En pocos casos pueden detectarse anticuerpos IgM específicos del VEB en el LCR. Los intentos de aislar el virus en el LCR casi siempre son negativos. Las serologías indicativas de una infección aguda apoyan el diagnóstico (p. ej., anticuerpos IgM frente a VEB y AVC, la presencia de anticuerpos contra antígeno precoz [EA], pero no antígeno nuclear [EBNA]).

Ocasionalmente, el VEB se asocia a una encefalitis manifiesta, con alteración de la consciencia que incluye coma, crisis epilépticas y signos y síntomas neurológicos focales. Las alteraciones del EEG como el enlentecimiento difuso son habituales. Los casos de enfermedad del SNC por VEB pueden producirse antes, durante o después de una mononucleosis infecciosa o incluso en su ausencia. En una serie de 21 casos de encefalitis por VEB en niños (Doja et al, 2006), sólo un paciente presentó una mononucleosis infecciosa clásica; el resto tenía pródromos inespecíficos que incluían fiebre (81%) y cefalea (66%). Se produjeron convulsiones en el 48% de los casos y los estudios EEG mostraron un fondo difusamente lento en el 57% de los casos. La pleocitosis del LCR (81%) y las anomalías de la RM (71%) fueron habituales. La tasa de mortalidad fue del 10 y el 80% permanecieron asintomáticos durante el seguimiento y otro 10% quedó con secuelas leves. Algunos pacientes tienen un síndrome indicativo de afectación del cerebro, médula espinal y nervios o raíces periféricas (encefalomieloradiculitis). La encefalitis por VEB puede parecer una EVHS y, en el estudio CASG, la encefalitis por VEB explicó un 8% de los casos negativos al VHS de encefalitis focal en los que se estableció una causa. En un registro de encefalitis infantil (3-17 años de edad) de un gran hospital infantil, el VEB causó el 6% de todos los casos (Doja et al, 2006).

La mielitis por VEB puede producirse como un síndrome aislado junto con meningoencefalitis. La mayoría de pacientes tiene pleocitosis mononuclear en el LCR. El diagnóstico se hace por ampliación de ADN del VEB en el LCR o por pruebas serológicas adecuadas (v. texto anterior). La mielitis normalmente sigue a la mononucleosis, aunque en algunos pacientes los síntomas de la infección inicial pueden ser leves o estar ausentes. Se han descrito varias formas clínicas que incluyen mielitis transversa, mieloradiculitis y un síndrome tipo poliomielitis con parálisis flácida aguda. La RM puede mostrar un aumento de la señal intramedular potenciada en T2 o signos de tumefacción medular. Se ha descrito un realce de raíces nerviosas en pacientes con mieloradiculitis. No existen ensayos terapéuticos controlados, aunque hay casos aislados que se han tratado con aciclovir y ganciclovir intravenoso, con o sin la adición de corticosteroides (Tyler, 2004).

El diagnóstico específico de la enfermedad del SNC por VEB requiere ampliación del ADN del VEB en el LCR o estudios serológicos indicativos de infección aguda. En el suero, la presencia de anticuerpo IgM frente al antígeno de la cápside vírica (ACV) del VEB es indicativo de una infección activa por VEB adquirida recientemente, pero no establece la enfermedad del SNC. La presencia de anticuerpo IgG frente al ACV del VEB en ausencia de IgM frente al ACV y anticuerpos EBNA es indicativa de una infección reciente en los 2 meses previos. La presencia de anticuerpos EBNA en suero indica una infección pasada y estos anticuerpos persisten durante toda la vida del individuo afectado.



Las pruebas de PCR de VEB en el LCR son positivas durante la fase aguda de la enfermedad en niños con mononucleosis infecciosa y complicaciones neurológicas como mielitis transversa, meningoencefalitis y meningitis aséptica. La PCR es negativa en individuos seropositivos al VEB en ausencia de infección del SNC. Sin embargo, puede verse una prueba positiva en pacientes con signos de otra infección del SNC vírica o no vírica, lo que plantea la posibilidad de que estas infecciones puedan desencadenar una reactivación vírica. El VEB ha sido uno de los patógenos más frecuentes asociado a pruebas de PCR duales positivas en el LCR y no siempre se correlaciona clínicamente con la presencia de infección del SNC que se sabe está causada por este virus (Weinberg et al, 2005).

La inmunomodulación con inmunoglobulinas administradas por vía intravenosa puede mejorar las neuropatías del sistema nervioso autónomo o de las fibras nerviosas sensitivas de pequeño tamaño asociadas con la infección por el VEB si el tratamiento se inicia durante la fase aguda de la enfermedad. Ninguno de los antiviricos actualmente disponibles (incluidos el aciclovir, el ganciclovir y el foscarnet) tiene actividad importante frente al VEB *in vitro*. Sin embargo, se han publicado algunos informes de casos en los que se consiguieron buenos resultados en el tratamiento con ganciclovir de la meningoencefalitis por VEB secundaria a trasplante de la médula ósea.

### **Herpesvirus humano tipo 6**

El herpesvirus humano tipo 6 (HHV-6) es un patógeno muy extendido que presenta tropismo para los linfocitos T. Causa un amplio espectro de enfermedades, que oscila desde la infección subclínica a una infección diseminada mortal (Caserta et al, 2001). El exantema súbito (roséola) de los lactantes y los síndromes linfadenopáticos son las presentaciones clínicas más frecuentes de la infección primaria. El genoma del HHV-6 se ha encontrado en el LCR de niños de menos de 1 año de edad que presentaban fiebre con crisis convulsivas. También se ha encontra-

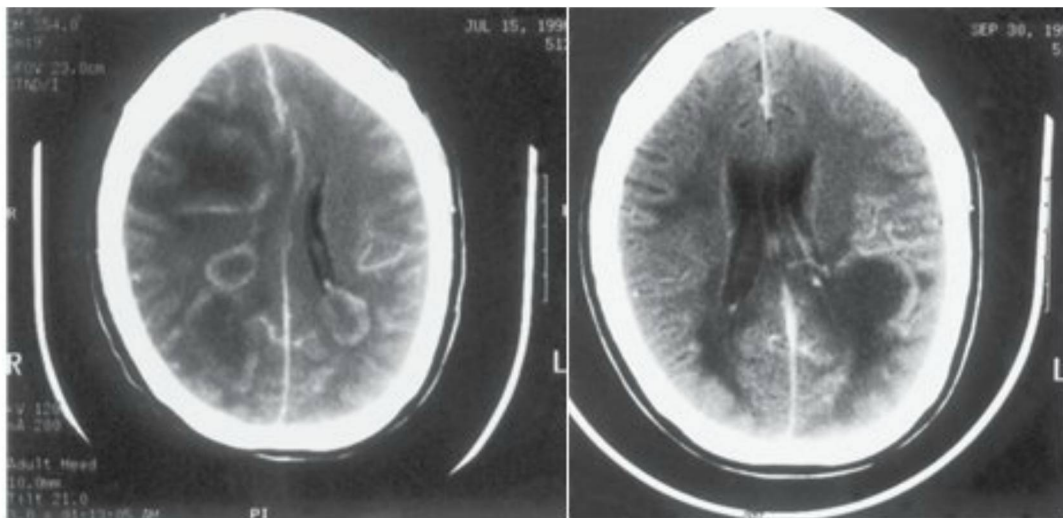
do en niños con fiebre y crisis convulsivas recidivantes que presentaban afectación del SNC. Sin embargo, aunque ocurre con poca frecuencia, la infección primaria por HHV-6 también puede causar meningoencefalitis en niños inmunocompetentes. Cada vez se tiene una certeza más firme de que el HHV-6 es un patógeno oportunista que causa encefalitis en pacientes con inmunodeficiencia y meningitis en pacientes inmunodeprimidos e inmunocompetentes (Fig. 57B.5) (Issacson et al, 2005; McCullers et al, 1995). Se desconoce la frecuencia exacta de meningitis y encefalitis por HHV-6, pero análisis retrospectivos de HHV-6 en LCR por PCR de pacientes con encefalitis focal no debida al VHS sugirió que el 6% de los casos pueden estar causados por el HHV-6 (McCullers et al, 1995). El HHV-6 se ha identificado cada vez más como causa de encefalitis límbica en receptores de un trasplante de médula ósea. No existen ensayos controlados de la eficacia de fármacos antiviricos para el tratamiento de la enfermedad del SNC por HHV-6. El HHV-6 generalmente se parece al CMV en su sensibilidad a los antiviricos; es resistente al aciclovir y a los fármacos relacionados y sensible al ganciclovir y al foscarnet (Birnbau et al, 2005).

### **Herpesvirus humanos tipos 7 y 8**

Aún no está claro el papel que desempeña el herpesvirus humano 7 (HHV-7) en las enfermedades neurológicas, aunque se ha informado de la detección del ADN de este virus en el suero y LCR de niños con roséola y encefalopatía. Se han descrito casos infrecuentes de encefalitis en individuos inmunodeprimidos asociados a HHV-8 (Dewhurst, 2004).

### **Herpesvirus B**

El herpesvirus B (HBV) de los cercopitécidos es un patógeno muy virulento para los humanos: la infección producida por este microorganismo es mortal en el 70% de los casos. El virus puede encontrarse en las secreciones oculares, orales y genitales de estos primates, así



**FIGURA 57B.5** Encefalitis concurrente por herpesvirus 6 y VIH. Las imágenes de TC con medio de contraste muestran múltiples lesiones frontales, parietales y occipitales que se visualizan como realce en forma de anillo. La segunda imagen muestra recidiva en el lóbulo parietal 3 meses después. El estudio anatomopatológico demostró infiltrados linfocíticos perivasculares, desmielinización y preservación de los axones. (Cortesía de S. Busono.)

como en los tejidos del SNC y en el LCR de estos animales. La enfermedad se transmite por contacto directo con el virus, generalmente por la mordedura del animal o por fomites. El primer caso mortal de infección por el HV-B contraída por exposición de las mucosas a las secreciones de un ejemplar infectado fue descrito en 1998, lo que llevó a los Centers for Disease Control (CDC) a actualizar sus recomendaciones sobre prevención y tratamiento (Cohén et al, 2002).

La fiebre, la mialgia, las lesiones cutáneas herpetiformes, los signos meníngeos y el nistagmo o diplopia son las manifestaciones clínicas iniciales de la infección. A estos síntomas y signos sigue una encefalomiелitis ascendente que causa parálisis flácida, retención de orina y signos de afectación del SNC, como crisis epilépticas, letargia progresiva y coma. El diagnóstico se realiza mediante cultivo a partir de muestras de la herida o del lugar de contacto con el cuerpo del animal y la demostración de un aumento de la concentración sérica de anticuerpos durante la fase aguda y de convalecencia. Los potenciales evocados somatosensitivos del nervio mediano pueden identificar de forma precoz la afectación del tronco encefálico y de la médula espinal cervical, así como ayudar a realizar el diagnóstico diferencial entre la encefalitis causada por el HV-B y la secundaria a una infección por el VHS.

En el caso de las personas que trabajan con estos primates, como medida de prevención se recomienda utilizar gafas de protección y mascarilla para evitar la exposición de las mucosas. Si se ha producido la exposición, el período crítico para prevenir la infección son los primeros minutos después de la exposición. Sin pérdida de tiempo, se debe lavar con jabón a fondo y enérgicamente la zona afectada durante 15 minutos y aplicar povidona yodada o clorhexidina. Si la zona afectada es el ojo o las mucosas, se deben irrigar inmediatamente con solución salina estéril o agua durante 15 minutos. Se puede realizar quimioprofilaxis con aciclovir, valaciclovir o famciclovir hasta 5 días después de la exposición. En función de los resultados de los estudios con animales, muchos autores recomiendan valaciclovir (1 g tres veces al día durante 2 semanas). Los pacientes sintomáticos que no presentan afectación del SNC se deben tratar con aciclovir por vía intravenosa (15 mg/kg cada 8 horas) o con ganciclovir (5 mg/kg cada 12 horas). Cuando hay evidencia de afectación del SNC, el tratamiento consiste en ganciclovir por vía intravenosa (5 mg/kg cada 12 horas). Este tratamiento debe mantenerse hasta que los síntomas se resuelvan y los resultados de dos conjuntos de cultivos sean negativos para el HV-B a los 10-14 días. Después de la terapia intravenosa con aciclovir, la mayoría de los autores recomiendan administrar valaciclovir, famciclovir o aciclovir por vía oral a las dosis utilizadas para la quimioprofilaxis posterior a la exposición. Aunque no existen suficientes datos que permitan afirmar categóricamente cuándo se debe suspender el tratamiento por vía oral, muchos autores recomiendan mantenerlo durante meses o años, realizando cultivos procedentes de muestras de la conjuntiva o de la orofaringe para evaluar la actividad del virus.

## Viras de la poliomiелitis y otros enterovirus

La familia de los enterovirus (EV) incluye más de 70 serotipos diferentes dentro de la familia *Picomaviridae*. Pueden subdividirse en poliovirus, virus coxsackie A y B, ecovirus y los enterovirus más nuevos numerados secuencialmente. Las formas más habituales de infección por cualquiera de los enterovirus son enfermedades subclínicas o ligeramente febriles. En conjunto, los enterovirus son las principales causas de meningitis viral en las que puede identificarse un patógeno y explican más del 80% de los casos en algunas series. Algunos de estos patógenos se asocian a varios síndromes neurológicos graves, como encefalitis y poliomiелitis anterior aguda.

## Virus de la poliomiелitis

El virus de la poliomiелitis es el miembro más virulento del grupo de los enterovirus. Es el patógeno que causa la poliomiелitis anterior aguda (poliomiелitis paralítica). La Organización Mundial de la Salud se centró en la poliomiелitis para su erradicación. Después del gran éxito en la reducción del número y extensión geográfica de los casos de poliomiелitis natural en todo el mundo, los factores sociopolíticos que dificultan la campaña de vacunación mundial han contribuido a la reaparición de la enfermedad. Hasta septiembre del 2006, se habían notificado 1.441 casos de poliomiелitis en 14 países de todo el mundo. La mayoría de casos se produjeron en Nigeria (902) e India (383), aunque también se registró una enfermedad endémica en Afganistán y Pakistán. El virus de la poliomiелitis se transmite por la vía fecal-oral y, durante los brotes epidémicos, también por diseminación faríngea. Se han identificado tres tipos andgénicamente distintos. Los tres tipos pueden causar la poliomiелitis a través de la destrucción de las motoneuronas de la médula espinal y del tronco encefálico.

La infección sintomática por el virus de la poliomiелitis cursa con meningitis aséptica (8% de los casos) o parálisis (1%). El período de incubación dura entre 7 y 14 días y se sigue de cefalea, fiebre, signos de irritación meníngea, somnolencia y crisis convulsivas en lactantes. La debilidad flácida asimétrica de las extremidades, del diafragma o de los músculos inervados por los pares craneales aparece a los pocos días y progresa generalmente durante 3-5 días. También se ha descrito cerebelitis, miелitis transversa y parálisis facial.

El cuadro clínico y la presencia de pleocitosis en el LCR hacen sospechar el diagnóstico, que se confirma mediante pruebas serológicas, aislamiento del virus o amplificación mediante PCR del ARN del patógeno a partir del LCR. En el LCR, durante la fase inicial de la enfermedad predominan las células polimorfonucleares, pero después de unos días se observa predominio de linfocitos. Las concentraciones de proteínas en el LCR están ligeramente elevadas y, en los casos de parálisis graves, pueden ser de 100-300 mg/dl. El diagnóstico diferencial de la infección por el virus de la poliomiелitis sin parálisis incluye la meningitis vírica causada por otros tipos de virus. El diagnóstico diferencial de la neuropatía motora aguda pura con pleocitosis del LCR es amplio e incluye la infección por el virus del Nilo Occidental, la encefalitis japonesa y la meningitis carcinomatosa.

Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes infectados por el virus de la poliomiелitis desarrollan debilidad progresiva de las motoneuronas inferiores 30-40 años después de la infección primaria («síndrome postpoliomielítico»). En los grupos musculares afectados se encuentran atrofia, fasciculaciones y pruebas electromiográficas de deservación activa, aunque no necesariamente de forma clínica.

El tratamiento de la poliomiелitis consiste en medidas de apoyo, con especial atención a la función respiratoria. La mortalidad por poliomiелitis paralítica es inferior al 10%, pero las formas bulbares tienen un pronóstico peor, con una tasa de mortalidad que se aproxima al 50%. Se ha informado de mejoría tanto clínica como virológica con la administración de pleconaril en varios casos de poliomiелitis asociada con cepas naturales y con la vacuna antipoliomielítica (Rotbart et al, 2001).

No hay casos de poliomiелitis natural circulante en Estados Unidos desde 1979. No se había descrito ningún brote de poliomiелitis en el hemisferio occidental hasta 2000, cuando se registraron 19 casos en la República Dominicana. Estuvieron causados por un poliovirus recombinante derivado en parte de la cepa de poliomiелitis tipo 1 usada en la vacuna oral de la poliomiелitis. Por esta razón, desde 2000 el Advisory

Committee on Immunization Practices recomienda la administración a toda la población de Estados Unidos de la vacuna inactivada antipoliomielítica (vacuna de Salk, administrada por vía intramuscular) durante el primer año de vida y la revacunación antes de la edad escolar. En las zonas del mundo en las que el virus de la poliomieltitis es todavía endémico, la inmunización primaria debería realizarse con la vacuna atenuada trivalente (vacuna de Sabin, administrada por vía oral). Las ventajas de la vacuna antipoliomielítica administrada por vía oral son la facilidad de administración y la inducción de inmunidad intestinal, mientras que las desventajas son el riesgo de reversión a neurovirulencia y la aparición de enfermedad paralítica en los vacunados y en las personas que mantienen un contacto estrecho con ellos. Por tanto, la vacuna antipoliomielítica inactivada debe administrarse siempre a personas con inmunodeficiencia, en las cuales el riesgo de poliomieltitis paralítica asociada con la vacuna atenuada es elevado. Los casos de poliomieltitis paralítica asociada con la vacuna se han observado en lactantes inmunodeprimidos en quienes no se conocía el estado de inmunodeficiencia después de la administración por vía oral de la primera dosis y en pacientes inmunodeprimidos que habían estado en contacto con personas a las que se les había administrado la vacuna atenuada por vía oral.

### Otros enterovirus

Los enterovirus distintos del virus de la poliomieltitis pueden causar una serie muy amplia de enfermedades del SNC y del SNP, como meningitis aséptica, encefalitis, poliomieltitis anterior aguda, ataxia cerebelosa aguda, neuropatía óptica y periférica, multineuritis de los pares craneales y mialgia epidémica. En neonatos, la encefalitis se observa generalmente en el contexto de una enfermedad de tipo septicémico grave, con una mortalidad en torno al 10%. Los defectos congénitos del SNC están asociados con la infección in útero por enterovirus. La infección por estos patógenos de los pacientes con hipogammaglobulinemia produce la mayoría de las veces meningoencefalitis progresiva. Ciertas cepas de enterovirus se han asociado con una enfermedad aguda de las motoneuronas y conjuntivitis hemorrágica epidémica.

### Meningitis

La meningitis por enterovirus (MEV) distintos del virus de la poliomieltitis es la forma más frecuente de meningitis vírica (Kupilla et al, 2006). Cada año se registran en Estados Unidos más de 75.000 casos de MEV y la enfermedad está presente en todos los países. Las cepas que se aíslan con más frecuencia en la meningitis aséptica son la del virus coxsackie A9, la B3-5 y el ecovirus 4, 6, 7, 8, 11, 18 y 30. La infección se transmite por la vía fecal-oral y con escasa frecuencia por vía respiratoria. Los brotes suelen producirse a finales de verano y principios de otoño y pueden estar asociados con faringitis y síntomas gastrointestinales, como anorexia, vómitos y diarrea. Otros hallazgos sugestivos de infección por enterovirus son el exantema característico de la herpangina o el de la boca, manos y pies. Si bien los enterovirus distintos del virus de la poliomieltitis son la causa más común de encefalitis vírica tanto en la población adulta como en la pediátrica, los estudios epidemiológicos demuestran que las infecciones por estos patógenos son más frecuentes en niños. Afortunadamente, la MEV que afecta después del periodo neonatal a sujetos inmunocompetentes muy pocas veces está asociada con enfermedad grave o secuelas neurológicas preocupantes (Sawyer, 2002).

En la meningitis causada por el virus coxsackie se observan cifras de células en el LCR de hasta 250 leucocitos por  $\mu$ l, con un 10-50% de células polimorfonucleares. La infección por ecovirus está asociada

con pleocitosis del LCR desde varios cientos hasta más de 1.000 leucocitos por  $\mu$ l, el 90% de los cuales pueden ser polimorfonucleares en las primeras 24 horas de la infección. La amplificación del ARN del virus en el LCR por reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (PCR-TI) ha sustituido ahora al cultivo vírico como procedimiento diagnóstico de elección para establecer las infecciones del SNC por enterovirus (Ramers et al, 2000). Los cebadores y sondas de la PCR se dirigen contra la región 5' no traducida del genoma vírico, la cual se conserva en casi todas las cepas de enterovirus. La nueva generación de pruebas de PCR-TI en el LCR tiene una sensibilidad > 95% y una especificidad del 100% para todas las cepas conocidas de enterovirus.

El pleconaril se diseñó específicamente para ajustarse al dominio de unión del receptor en la superficie del enterovirus y, por tanto, bloquear la unión virus-célula. Por desgracia, sólo se obtuvieron pruebas de eficacia moderada o ausente en ensayos de tratamiento de meningitis por enterovirus en adultos y lactantes (Abzug et al, 2003; Rotbart et al, 2001). El pleconaril tendría un interés potencial en el tratamiento de infecciones crónicas del SNC por enterovirus y en pacientes con enfermedad del SNC grave asociada a enterovirus, incluida la parálisis flácida aguda y la encefalitis, aunque aún no está comercialmente disponible.

### Meningoencefalitis

Aunque generalmente los enterovirus causan meningitis aséptica, pueden originar también encefalitis, especialmente en neonatos y en adultos inmunodeprimidos con hipogammaglobulinemia. Se han descrito dos tipos de presentación clínica de la encefalitis por enterovirus: la focal y la generalizada. La cepa implicada con más frecuencia en la encefalitis por enterovirus es la 70. En neonatos, la meningoencefalitis generalmente aparece en el contexto de una enfermedad grave de tipo septicémico, produciendo una mortalidad de hasta el 10%. En el caso de los pacientes adultos con hipogammaglobulinemia, la infección produce una meningoencefalitis crónica y progresiva, que debe tratarse con inmunoglobulina por vía intravenosa. En un pequeño ensayo controlado con placebo (20 sujetos) de pleconaril (5 mg/kg tres veces al día por vía oral durante 7 días) en lactantes con meningitis enterovírica, no se observó que fuera más eficaz que el placebo, aunque el pequeño tamaño de la muestra, el curso clínico benigno y relativamente corto de la enfermedad y la baja producción global de cultivos víricos (orofaringe, recto y suero) han podido enmascarar la eficacia (Abzug et al, 2003).

### Conjuntivitis epidémica y enfermedad aguda de las motoneuronas

El enterovirus tipo 70 es el patógeno causante de un tipo de conjuntivitis y de la enfermedad aguda de las motoneuronas. La conjuntivitis aguda hemorrágica epidémica apareció en Ghana (África occidental) en 1969 y se extendió por África, Asia y Europa entre 1970 y 1971, hasta afectar a millones de personas en todo el mundo. La enfermedad oftálmica cursa con dolor ocular intenso, fotofobia, visión borrosa y diferentes grados de hemorragia subconjuntival. En una minoría de pacientes (generalmente hombres jóvenes), la enfermedad presenta una fase de afectación neurológica parecida a la poliomieltitis 2 semanas después de la aparición de la conjuntivitis. Esta enfermedad neurológica se caracteriza por debilidad flácida o hipotónica asimétrica de las extremidades inferiores. También se ha descrito la aparición de parálisis del nervio facial, debilidad de las extremidades superiores, síndromes mielopáticos, radiculares y del sistema nervioso autónomo y neuropatía múltiple de los pares craneales. La conjuntivitis hemorrágica aguda apareció de

nuevo en 1981 en muchos de los países en los que ya se habían producido brotes epidémicos con anterioridad, así como en la Polinesia y otras islas del Pacífico. La enfermedad llegó a Estados Unidos y se extendió entre las personas que vivían con los sujetos afectados. En Bulgaria apareció una enfermedad similar causada por el enterovirus tipo 71. Actualmente, esta patología se ha extendido al resto del mundo. El otro patógeno causante de la conjuntivitis hemorrágica epidémica, el virus coxsackie A24, no se ha asociado con la enfermedad aguda de las motoneuronas. Hay algunos patógenos muy contagiosos para los cuales no existe actualmente ningún tratamiento antivírico eficaz, por lo que es importante poner en marcha medidas preventivas de salud pública para intentar controlar este tipo de infecciones.

### Enterovirus 71

El enterovirus 71 causó el primer gran brote de enfermedad mano-pie-boca en Sarawak, Malasia, en 1997 y ha continuado en la región de Asia-Pacífico. El virus causó la enfermedad mano-pie-boca en niños (fiebre, exantema palmoplantar, úlceras bucales) complicada por síndromes neurológicos, shock o edema pulmonar, con extensa lesión del tronco encefálico relacionada con el edema pulmonar neurogénico en algunos casos.

### Arbovirus

El término *arbovirus* procede de las palabras inglesas *arthropod-borne virus*, es decir, virus transmitidos por los artrópodos. Se trata de un término general para referirse a los virus que son transmitidos a los humanos por los mosquitos y las garrapatas, que actúan como vectores de la infección. Los arbovirus sobreviven en la naturaleza en ciclos complejos, durante los cuales viven en las aves y los mamíferos, que por lo tanto, sirven como reservorios de estos patógenos. Cuando se transmite a los humanos, la infección por este tipo de virus puede causar fiebre, cefalea, meningitis y encefalitis. La familia de los arbovirus comprende más de 500 virus con ARN diferente, de los cuales se conocen más de 100 que son patógenos humanos. Se dividen en tres géneros: los togavirus (que se subdividen en flavivirus y alfavirus), los reovirus y los bunyavirus. En su conjunto, los arbovirus representan la principal causa de encefalitis en todo el mundo. En la Tabla 57B.9 se resumen las principales características de las infecciones producidas por arbovirus que se observan en Estados Unidos.

### Virus del Nilo Occidental (flavivirus)

El virus del Nilo Occidental (VNO) era ya uno de los virus más ampliamente distribuidos por todo el mundo, presente principalmente en África, oeste de Asia, Oriente Próximo, Europa del este y Australia, cuando apareció en Estados Unidos en 1999. En ese año, a finales del verano, 59 personas fueron hospitalizadas en el área metropolitana de Nueva York con encefalitis o meningitis producida por el VNO, de las cuales 7 murieron (Nash et al, 2001). Posteriormente se ha convertido en la causa más importante de meningitis, encefalitis y parálisis flácida aguda por arbovirus en Estados Unidos continental (Bode et al, 2006; Davis et al, 2006; DeBiasi y Tyler, 2006b).

La transmisión se produce principalmente por picadura de un mosquito infectado; sin embargo, también puede producirse de una persona a otra por trasplante de órganos, transfusión de sangre y productos hemoderivados, y diseminación intrauterina. Los mosquitos del género *Culex* son el principal vector del VNO, mientras que las aves salvajes fueron el principal reservorio del patógeno en el brote

epidémico que tuvo lugar en Nueva York en 1999. Se observa epizootia concurrente con tasas elevadas de mortalidad en caballos y aves salvajes y exóticas. Desde su aparición en 1999, el virus se ha extendido rápidamente por Estados Unidos y ha surgido como una causa importante y continuada de meningitis, encefalitis y parálisis flácida aguda que causa de 1.000 a 3.000 casos al año de enfermedad neuroinvasiva a nivel nacional desde el 2001. En el 2006 (hasta el 24 de octubre), se notificaron 1.278 casos de enfermedad neuroinvasiva a los CDC, con 112 muertes. Se observó actividad de la enfermedad en Estados Unidos continental, excepto Carolina del Norte y del Sur, Delaware, Maine, New Hampshire y Vermont en el 2006.

La mayoría de las infecciones por el VNO en humanos son completamente asintomáticas. Después de un período de incubación de 3-14 días aparece un cuadro que cursa como una enfermedad febril inespecífica en aproximadamente el 20% de las personas infectadas (fiebre del Nilo Occidental, FNO). Aproximadamente uno de cada 150 sujetos infectados por el VNO desarrolla encefalitis o meningitis (v. Davis et al, 2006 y DeBiasi y Tyler, 2006b, para revisión). Los individuos mayores de 50 años tienen un riesgo mayor de desarrollar encefalitis, aunque en individuos de mediana edad y más jóvenes se produce meningitis y parálisis flácida aguda. La enfermedad neurológica es infrecuente en lactantes y niños, aunque se produce ocasionalmente. Los signos clínicos indicativos de infección del SNC por VNO incluyen la presencia de trastornos del movimiento (p. ej., temblor, mioclonías, parkinsonismo) y debilidad grave, con frecuencia del tipo de motoneurona inferior (tono flácido, reflejos reducidos o ausentes) (Bode et al, 2006; Davis et al, 2006; DeBiasi y Tyler, 2006). En muchos casos, la debilidad parece causada por la lesión de motoneuronas de la médula espinal (una «poliomiелitis» real). En pacientes con debilidad, los estudios electromiográficos (EMG) y de velocidad de conducción nerviosa (VCN) con frecuencia son compatibles con una lesión de las motoneuronas e incluyen hallazgos como el descenso de las amplitudes de los potenciales de acción motores compuestos, con conservación relativa de los potenciales de acción sensitivos. Pueden existir signos de deservación en el EMG al cabo de unas semanas. La tasa de letalidad entre pacientes hospitalizados (de los que la mayoría tiene encefalitis) es aproximadamente del 12-14%.

Los estudios de neuroimagen y el análisis del LCR pueden ayudar en el diagnóstico. A diferencia de la EVHS, en la que se encuentran anomalías en el lóbulo frontal y temporal en la RM, en aproximadamente el 50% de los pacientes con encefalitis por VNO, los estudios son inicialmente negativos o normales (Petropoulou et al, 2005). Cuando se producen anomalías, se detectan mejor por RM de recuperación-inversión con atenuación del líquido (FLAIR) o potenciada por difusión y suelen afectar a ganglios basales, tálamo, tronco encefálico superior y cerebelo. El LCR siempre muestra una pleocitosis (> 95% de los casos), con una media de alrededor de 225 células/mm<sup>3</sup>. Un 45% de los pacientes con meningitis y un 37% con encefalitis tienen una pleocitosis con predominio de neutrófilos en el LCR (Tyler et al, 2006). Las proteínas suelen estar por encima de lo normal y la glucosa es casi siempre normal. Se ha sugerido que la presencia de células mononucleares tipo Mollaret o células de aspecto plasmacitoide en el LCR puede ser más común en la encefalitis por VNO que en otras formas de encefalitis, pero no se ha demostrado la sensibilidad y especificidad de estos hallazgos.

El diagnóstico se realiza por detección de anticuerpos IgM en el LCR o anticuerpos IgM e IgG en el suero. Dado que los anticuerpos IgM en el suero no cruzan la barrera hematoencefálica en cantidades significativas, la detección de IgM específica del VNO en el LCR es un signo de infección por el VNO y de enfermedad neuroinvasiva. La prevalencia de anticuerpos IgM-positivos frente al VNO en el LCR aumenta en función del tiempo transcurrido desde la infección a una

TABLA 57B.9 Arbovirus presentes en Norteamérica

AGENTE	DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA	RESERVORIO	VECTOR	ESTACIÓN	GRUPO DE POBLACIÓN AFECTADO	MORTALIDAD (ENCEFALITIS)	SECUELAS NEUROLÓGICAS
Virus de la encefalitis equina del este	Costa atlántica y zona del golfo de México, región de los Grandes Lagos	Aves	Mosquitos	Junio-agosto	Niños	50-70%	80% (especialmente en niños pequeños)
Virus de la encefalitis equina del oeste	Oeste de Estados Unidos y Canadá	Aves y pequeños mamíferos	Mosquitos	Junio-septiembre	Lactantes, adultos > 50 años	Adultos: 3-5% Lactantes: 10-20%	Adultos: 5% Lactantes: 50%
Virus de la encefalitis equina de Venezuela	Texas y Florida	Caballos, animales pequeños	Mosquitos	Estación lluviosa mayo-septiembre	Adultos	<1%	Infrecuente
Virus de la encefalitis de San Luis	En todo Estados Unidos, pero la prevalencia es mayor en Texas, Florida, y Ohio y cuenca del Mississipi	Aves	Mosquitos	Junio-agosto	Adultos > 50 años	2-20%	25-50% (de carácter leve) < 10% (de carácter grave)
Virus de California (La Crosse)	Medio Oeste y zona noreste de Estados Unidos, sur de Canadá	Ardillas, otros mamíferos pequeños	Mosquitos	Junio-septiembre	Niños	<1%	Infrecuente
Virus del Nilo Occidental	En todo Estados Unidos	Aves	Mosquitos	Junio-octubre	Todas las edades, la enfermedad es más grave en los adultos > 50 años	~ 10-15%	20-50%
Virus Powassan	Zona central del norte de Estados Unidos, este de Canadá	Ardillas, puercoespín, marmota	Garrapatas	Primavera/verano		Infrecuente	35%
Virus de la fiebre de Colorado transmitida por las garrapatas	Montañas Rocosas de Estados Unidos y Canadá	Ardillas, otros roedores	Garrapatas	Marzo-septiembre	Niños y adultos	< 1 %	Infrecuente

velocidad de aproximadamente un 10% al día. En consecuencia, en la semana siguiente al inicio de la infección, más del 70% de los pacientes son seropositivos. Aunque las respuestas de anticuerpos IgM contra muchos virus sólo duran unos meses, se han descrito varios casos de persistencia de IgM específica frente al VNO en el LCR durante un año o más después de la infección. La demostración de una secuencia de respuestas biológicas, como cambios en los valores en pacientes que inicialmente son positivos a IgM, luego positivos a IgM e IgG y, por último, sólo positivos a IgG, puede facilitar el diagnóstico en casos dudosos. Las pruebas de PCR en el LCR son menos sensibles que los estudios serológicos (70%), pero con una especificidad de prácticamente el 100%. La amplificación por PCR puede ser útil en el diagnóstico de la infección por VNO en pacientes inmunodeprimidos que pueden no crear o tener respuestas retardadas de anticuerpos específicos frente al VNO. El VNO puede aislarse en suero, sangre y LCR ya en la fase febril. Debido a las potenciales reacciones cruzadas con anticuerpos frente a otros flavivirus (fiebre amarilla.

fiebre del dengue, miembros del complejo antigénico de la encefalitis japonesa), los resultados positivos deben interpretarse con precaución en pacientes con exposición potencial a otros flavivirus y debe obtenerse una historia cuidadosa sobre los viajes y la vacunación. El tratamiento de la encefalitis por VNO es de apoyo. Se están realizando ensayos clínicos diseñados para probar la eficacia de la transferencia pasiva de inmunoglobulina intravenosa (IgIV) con valores altos de anticuerpos anti-VNO (NCT00069316), interferón  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) y oligonucleótidos antivíricos (NCT00091845) (Agrawal y Petersen, 2003; Davis et al, 2006; DeBiasi y Tyler, 2006b). La IgIV actualmente disponible en Estados Unidos no contiene valores significativos de anticuerpos anti-VNO y no se espera que tenga un beneficio terapéutico. La ribavirina no es eficaz en uso clínico no controlado. Los artículos de casos publicados sobre el uso de IFN- $\alpha$  han dado resultados contradictorios (Chan-Tack y Forrest, 2005; Kalil et al, 2005). Los artículos de casos no controlados también han descrito un posible efecto beneficioso de los corticosteroides en la parálisis flácida aguda asociada al VNO



(Pyrgos y Younus, 2004). Actualmente se están realizando ensayos clínicos humanos de fase I con tres vacunas de VNO para estudiar la seguridad y la inmunogenicidad. Dos son vacunas quiméricas en las que se insertan genes que codifican cubiertas proteicas estructurales del VNO en el esqueleto de cepas atenuadas de virus de la fiebre amarilla o el dengue, y la tercera es una vacuna de ADN recombinante en un plásmido.

### ***Virus de la encefalitis de San Luis (flavivirus)***

El virus de la encefalitis de San Luis (ESL) es uno de los patógenos que causa los brotes de encefalitis que se observan a finales de verano en Estados Unidos. En los años epidémicos, la ESL representa un porcentaje importante de todos los casos de encefalitis víricas registrados en ese país. Durante el verano, el virus pasa por un ciclo de dos fases, una en el mosquito *Culex* y otra en las aves. En Estados Unidos se registran unos 135 casos endémicos cada año, aunque pueden producirse muchos más durante los brotes epidémicos.

La ESL se caracteriza únicamente por fiebre, cefalea, meningitis aséptica o encefalitis. Los signos y síntomas de infección del SNC progresan durante varios días o semanas. La incidencia de encefalitis es más elevada en las personas mayores, una población en la cual la tasa de incidencia por ESL puede llegar hasta el 30%. La estación del año, el lugar donde vive el paciente, la exposición y la presencia de casos similares en la zona son factores importantes que deben tenerse en cuenta a la hora de realizar el diagnóstico. Las cifras de células en el LCR generalmente son de menos de 200 leucocitos/pl, con predominio de linfocitos. Las concentraciones de proteínas en el LCR están ligeramente elevadas. Aunque el virus se puede aislar a partir del suero o del LCR, el diagnóstico generalmente se basa en las pruebas serológicas. Los anticuerpos IgM pueden estar presentes en el LCR en una fase precoz (a los 3 días de la primoinfección) y son diagnósticos. La evolución más lenta de la sintomatología neurológica, la presencia de debilidad generalizada y temblor, y la ausencia de signos focales y crisis epilépticas apuntan a un diagnóstico de ESL y no de encefalitis por el VHS.

No existe ningún tratamiento antivírico para la encefalitis de San Luis. En un estudio piloto de IFN- $\alpha$ 2b (Rahal et al, 2004), un 13% de los pacientes tratados (en comparación con el 65% de controles históricos) tenían parálisis, paraparesia o insuficiencia respiratoria persistente después de la primera semana de hospitalización. A las 2 semanas, estos criterios de valoración se observaron en el 7% de los pacientes tratados y en el 29% de los controles históricos. Se sugirió que el IFN- $\alpha$ 2b podía reducir la gravedad y la duración de las complicaciones de la ESL, aunque esta interpretación debe verse con precaución por las limitaciones significativas del diseño y la metodología del estudio.

### ***Virus de la encefalitis japonesa (flavivirus)***

A nivel mundial, el virus de la encefalitis japonesa (VEJ) causa la mayoría de casos de enfermedad del SNC y la mayoría de muertes de cualquier arbovirus, con unos 35.000 a 50.000 casos anuales y 10.000 muertes (Solomon 2004; Solomon et al, 2003). El VEJ está ampliamente distribuido por Japón, China, Taiwán, Corea, el extremo oriente de la antigua Unión Soviética, el sudeste de Asia y la India. El virus circula entre mosquitos de las especies *Culex*, *Aedes* o *Anopheles*, cerdos y aves. Recientemente detectado en el norte de Australia, el VEJ puede acabar siendo endémico en ese continente, también por la presencia de vectores de mosquitos competentes y huéspedes vertebrados susceptibles (Mackenzie et al, 2001).

Después de un período de incubación de entre 6 y 16 días, los pacientes presentan fiebre, cefalea y meningitis aséptica o encefalitis.

La forma encefalítica de la enfermedad se caracteriza por una fase prodromica que dura entre 2 y 4 días y se caracteriza por fiebre, cefalea, náuseas, vómitos, mareos, somnolencia y, en niños, síntomas abdominales. El cuadro clínico progresa a meningoencefalitis con signos de afectación cortical, subcortical, extrapiramidal, bulbar, cerebelosa y medular. También se han descrito irritabilidad, *delirium*, crisis epilépticas, hipertermia, facies inexpressiva, rigidez axial, temblores de las extremidades y otros movimientos involuntarios, movimientos oculares erráticos, parálisis de los pares craneales, ataxia, parálisis parcial de las extremidades (incluido debilidad en los brazos compatible con afectación de motoneurona inferior) y alteraciones sensitivas segmentarias. La fiebre prolongada, las crisis epilépticas, el coma, las complicaciones respiratorias y la carga vírica elevada en el SNC están asociadas con un peor pronóstico. La tasa de mortalidad oscila entre el 30 y el 40%. Las principales secuelas de la enfermedad son parkinsonismo, epilepsia, parálisis, retraso mental y trastornos psiquiátricos.

En la encefalitis por el virus de la encefalitis japonesa (EVEJ) se observa pleocitosis del LCR con 10-500 (rara vez 1.000 o más) leucocitos por pl, con predominio en las primeras fases de la enfermedad de células polimorfonucleares, que luego van siendo sustituidas por los linfocitos. Las concentraciones de proteínas en el LCR son elevadas (50-100 mg/dl). El diagnóstico se hace mediante la demostración de un aumento del cuádruple en los anticuerpos IgG entre la muestra de suero recogida durante la fase aguda y la recogida en la fase de convalecencia, o de anticuerpos IgM en las muestras de suero y LCR. Casi nunca se consigue aislar el virus a partir de muestras de sangre, pero en un tercio de los pacientes puede aislarse a partir del LCR. La RM puede mostrar áreas de señal anormal en el tálamo y los ganglios basales.

Actualmente no existe ningún tratamiento específico para la EVEJ. En un ensayo aleatorizado, doble ciego, el tratamiento con interferón  $\alpha$ 2a (10 millones de unidades/m<sup>2</sup>/día durante 7 días) no consiguió reducir ni la mortalidad (~ 20%) ni la incidencia de secuelas neurológicas (~15%) (Solomon et al, 2003). Se recomienda la vacunación de las personas que viven en zonas endémicas o que van a viajar a esas zonas. Se calcula que las personas que viajan a una zona geográfica endémica tienen un riesgo de contraer la enfermedad de entre 1:5.000 y 1:20.000 por cada semana que permanezcan de viaje. La inmunización inicial se realiza con dos dosis y se dejan transcurrir 7-14 días entre una y otra dosis. Al año se procede a administrar la dosis de refuerzo. Se recomienda la revacunación cada 3 años.

### ***Virus del serogrupo California (familia Bunyaviridae)***

El serogrupo de California contiene varios virus cuyo vector son los mosquitos, los pequeños mamíferos y los ciervos. Se distribuyen en un área geográfica limitada. Entre estos virus destaca el virus de La Crosse, un patógeno endémico que causa la encefalitis de verano en el medio oeste de Estados Unidos (McJunkin et al, 2001). El virus de Jamestown Canyon (Michigan, Nueva York) y el virus de Snowshoe Hare (Alaska, Canadá y norte de Estados Unidos) son otros bunyaviruses que pueden causar meningitis vírica o encefalitis.

Los pacientes con encefalitis de La Crosse presentan fiebre (> 70%), cefalea (> 70%), náuseas y vómitos (> 70%), desorientación o depresión de la consciencia (~ 50%) y crisis epilépticas (~ 50%), incluido el *status* epiléptico. Los signos neurológicos focales, como afasia y hemiparesia, pueden parecerse a los observados en la EVHS. Se produce hiponatremia en aproximadamente el 20% de los casos. El análisis del LCR es inespecífico, con pleocitosis linfocítica y concentración normal o elevada (30%) de proteínas. La muerte es infrecuente,

pero los niños que se recuperan pueden tener secuelas como crisis epilépticas (10%), disfunción cognitiva (2%) o debilidad (< 2%). Los adultos supervivientes también pueden tener problemas cognitivos o conductuales. El diagnóstico normalmente se basa en la serología, aunque muchos laboratorios de investigación disponen de técnicas de amplificación de PCR-TI. Los cultivos de virus en LCR son siempre negativos, aunque se ha aislado virus del tejido cerebral.

Los virus Tahyna, Batai e Inkoo son nuevos arbovirus (familia *Bunyaviridae*) de Europa relacionados con el subgrupo de la encefalitis de California. Transmitidos por mosquitos, causan una enfermedad de tipo gripal de verano esporádica, meningitis o meningoencefalitis en el sur de Rusia, Alemania, República Checa, Países Bajos y los Balcanes.

### ***Virus de la encefalitis equina (alfavirus)***

La encefalitis equina del Este (EEE) es la forma más grave de encefalitis por arbovirus, con una tasa de mortalidad que oscila entre el 50 y el 70%. En Estados Unidos se registran menos de 10 casos cada año. Los niños pequeños son más susceptibles a la enfermedad que los adultos y además tienen un riesgo más elevado de quedar con secuelas graves. La EEE es una epizootia del verano que se observa en el este de Estados Unidos. La fase prodrómica, caracterizada por fiebre, cefalea, náuseas y vómitos, progresa rápidamente a *delirium* y coma. Con frecuencia se observan signos meníngeos e hipersialorrea. Los niños presentan opistótonos, rigidez generalizada o signos focales. El LCR puede mostrar aumento de la presión, con una pleocitosis de 500-3.000 leucocitos por  $\mu$ l y predominio de leucocitos polimorfonucleares. La concentración de proteínas en el LCR es superior a la normal. En el este de Estados Unidos el virus pasa un ciclo con dos fases: en la primera vive en los mosquitos del género *Culex* y en la segunda en las aves. La muerte de caballos o faisanes relacionada con la EEE en una zona geográfica determinada (infección centinela) precede muchas veces a la infección en humanos. El diagnóstico se hace mediante el aislamiento del virus a partir del suero o el LCR o documentando la seroconversión del paciente.

No se han descrito casos de encefalitis equina del oeste (EEO) en Estados Unidos desde 1999 (un único caso en Minnesota ese año). Antes de 1999, el último brote significativo se observó en 1987, cuando se produjeron 41 casos (30 en Colorado). No están claras las razones de la desaparición de la EEO en los últimos años. De existir, los casos se producen de mediados de junio a finales de septiembre, predominantemente en el oeste de Estados Unidos. La EEO es menos virulenta que la EEE, con una tasa de mortalidad que oscila entre el 5 y el 10%. Las manifestaciones clínicas de presentación son crisis convulsivas, alteraciones del sensorio, rigidez y temblores y otros movimientos involuntarios. El LCR contiene pocos leucocitos (hasta un máximo de 500/ $\mu$ l) y el tipo de célula predominante son los mononocitos. En los lactantes, son frecuentes las secuelas motoras o cognitivas. El virus de Highlands J también puede producir encefalitis. Se trata de un virus que pasa un ciclo en dos fases (en los mosquitos y en las aves) en un hábitat muy característico: los pantanos de agua dulce de la costa atlántica de Estados Unidos. La encefalitis causada por este virus es muy infrecuente.

El virus de la encefalitis equina venezolana (VEEV) causa una enfermedad febril caracterizada por mialgias que progresa a encefalitis y coma en un porcentaje pequeño de pacientes. Como secuelas permanentes en los niños pueden observarse epilepsia, parálisis, temblores, alucinaciones y labilidad emocional y, de manera ocasional, se han descrito casos de epilepsia residual o temblores en adultos. Se han producido brotes epidémicos en humanos consecutivos a epidemias

en caballos en Venezuela y otras zonas del norte de Sudamérica. Los bosques tropicales y subtropicales de toda América son zonas en las que también vive el VEEV. Dado que la presentación clínica de la encefalitis de Venezuela casi nunca es claramente encefalítica, el diagnóstico puede pasar desapercibido, a no ser que el médico tenga en cuenta que el paciente ha viajado recientemente a una zona de América tropical. El virus aparece tanto en la saliva como en la sangre desde las primeras fases de la enfermedad.

Se ha utilizado una vacuna que combina los virus de la EEE, EEO y VEEV para proteger a las personas que trabajan en laboratorios de microbiología y en otras profesiones o puestos de trabajo de alto riesgo, pero no suele administrarse a los individuos que no presentan riesgo laboral.

### ***Virus Me Tri (alfavirus)***

El virus Me Tri, relacionado con el virus del bosque Semliki, se aisló de mosquitos *Culex tritaeniorhynchus* recogidos en la provincia de Hanoi, en Vietnam, en 1971. Las encuestas serológicas demuestran una amplia distribución en ganado y humanos, y la seroconversión al virus se asocia a la encefalitis en niños. Dado que la mayoría de casos de encefalitis por arbovirus en Vietnam y otros países del sudeste asiático se suponen causados por VEJ u ocasionalmente por dengue, los casos debidos al virus Me Tri podrían no diagnosticarse por la falta de conocimientos o de pruebas (Mackenzie, 2005).

### ***Virus del bosque Semliki (alfavirus)***

El virus del bosque Semliki (VBS), aislado por primera vez en 1942 de *Aedes abnormis* recogido en el bosque Semliki al oeste de Uganda, está ampliamente distribuido por África y se ha aislado de mosquitos en Mozambique, Nigeria y República Centroafricana. Aunque las serologías indican que la infección en humanos es relativamente común en el África subsahariana, el VBS se ha relacionado con una enfermedad humana sólo dos veces. En 1987, el VBS se aisló del suero de pacientes con fiebre, cefalea, mialgias y artralgias en la República Centroafricana. En Alemania se describió un caso de encefalitis mortal por VBS en un empleado de laboratorio.

### ***Virus de la fiebre de Colorado transmitido por las garrapatas (coltivirus) y virus Banna (seadornavirus)***

El virus de la fiebre de Colorado transmitido por garrapatas pertenece a la familia *Reoviridae* y al género *Coltivirus* (Attoui et al, 2005). Las garrapatas (p. ej., *Deimacentor andersoni*) son los vectores principales de transmisión de la enfermedad, aunque con escasa frecuencia se han registrado casos humanos asociados a transfusiones de sangre. El virus se encuentra predominantemente en la región de las Montañas Rocosas de Estados Unidos y Canadá. La infección humana se caracteriza por fiebre de inicio súbito, escalofríos, dolor retroorbitario y mialgia (Attoui et al, 2005). Hasta el 65% de los casos se acompañan de leucopenia y trombocitopenia. Los pacientes con encefalitis tienen pleocitosis linfocítica en el LCR. El diagnóstico se basa en el aislamiento del virus de los eritrocitos en la sangre, donde pueden persistir durante meses, o en la serología. También existe una prueba de PCR-TI, aunque se desconocen su especificidad y su sensibilidad en la enfermedad del SNC. Un virus relacionado, el virus Banna (perteneiente al género *Seadornavirus*) se transmite por mosquitos y se ha aislado en casos de encefalitis en humanos y animales predominantemente de China e Indonesia.