
Agentes virales en pacientes con procesos infecciosos del Sistema Nervioso Central.

*Nereida Valero*¹, *Roxana Henríquez*², *Claudia Hernández*²,
*Ofelia Pomedá*², *María Romero*², *Freddy Urdaneta*², *Ricardo Atencio*³,
*Yraima Larreal*¹, *Luz Marina Espina*¹ y *Zulay Rodríguez*¹.

¹Sección de Virología, Instituto de Investigaciones Clínicas
"Dr. Américo Negrette", ²Escuela de Bioanálisis y

³Laboratorio Regional de Referencia Viroológica. Facultad de Medicina,
Universidad del Zulia, Venezuela. Correo Electrónico: nvalero@luz.ve y
nere98@hotmail.com.

Palabras clave: Sistema Nervioso Central, virus, infección, líquido cefalorraquídeo, Herpes, Encefalitis Equina Venezolana.

Resumen. Las estadísticas regionales registran un gran número de casos de enfermedades neurológicas de causa no precisada. El objetivo de este estudio fue determinar la presencia de agentes virales en pacientes con este tipo de enfermedades, en el Estado Zulia, Venezuela. Se recolectaron al azar, en centros asistenciales del Estado, 129 muestras de Líquido Cefalorraquídeo (LCR) y suero provenientes de pacientes con un rango de edad entre 1 día de nacido a 41 años, que presentaron sintomatología clínica sugestiva de afección del Sistema Nervioso Central (SNC) y cuyo estudio bacteriológico convencional del LCR resultó negativo. Se determinó la relación Albúmina LCR/suero a fin de determinar la contaminación del LCR, resultando 54 muestras óptimas para el estudio. La detección de IgM sérica e IgG en LCR, específicas para los virus de Encefalitis Equina Venezolana, Herpes simple, Epstein Barr, Dengue, Rubéola y Sarampión, fue realizada utilizando las técnicas de ELISA e Inmunofluorescencia indirecta. De los 54 casos estudiados, 33 (61,11%) resultaron positivos. Los agentes etiológicos implicados fueron EEV: 14 casos (42,42%); VHS: 11 casos (33,33%); VEB: 5 casos (15,15%) y Dengue: 3 casos (9,09%). No se detectaron casos de Rubéola ni de Sarampión. En cuanto a la distribución por grupos etarios, se evidenció que el más afectado fue el de los niños menores de 12 años (83,34%). Fueron analizadas las manifestaciones clínicas y características del LCR. No se encontraron diferencias clínicas que permitan orientar el diagnóstico etiológico. Se concluye que un amplio porcentaje de los trastornos del SNC de etiología desconocida son producidos por agentes virales, indicando un sub-registro de los mismos en nuestra región.

Viral agents in patients with Central Nervous System infection.

Invest Clín 2001; 42(4): 255-267.

Key words: Central Nervous System, virus, infection, cerebrospinal fluid, herpes, Venezuelan Equine Encephalomyelitis.

Abstract. Local statistics report a great number of cases of neurological diseases of unidentified cause. The purpose of this research was to determine the presence of viral agents in patients with affection of the central nervous system, in Zulia State, Venezuela. In different health centers throughout the state, we collected 129 randomized samples of cerebrospinal fluid (CSF) and serum from patients ranging from 1 day to 41 years of age, showing symptoms of CNS disease and whose bacteriological test resulted negative. The serum/CSF albumin ratio was determined to exclude contaminated CSF samples, thus 54 optimal samples were obtained for the research. We determined serum IgM and CSF IgG specific for Venezuelan equine encephalomyelitis (VEE), Herpes simplex (HSV), Epstein Barr (EBV), Dengue, Rubella and Measles virus, through ELISA and indirect immunofluorescence techniques. Of the 54 samples studied, 33 (61.11%) were positive. The etiological agents implicated were VEE 14 cases (42.42%); HSV 11 cases (33.33%); EBV 5 cases (15.15%) and Dengue 3 cases (9.09%). We did not detect Rubella or Measles. Regarding the age distribution, the most affected group was that of children under 12 (83.34%). We analyzed the clinical manifestations and the CSF characteristics and did not find differences suggestive of a specific etiological diagnosis, even though certain signs could be considered early indicatives of CNS alterations due to viral causes. Our study shows that a large percentage of CNS affections of unknown etiology are produced by viral agents, indicating that in our region, most of these cases are not registered.

Recibido: 23-05-2001. Aceptado: 30-10-2001.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones asociadas al Sistema Nervioso Central (SNC) son muy variadas, desarrollándose en individuos de cualquier edad, sexo o raza y ocupan hoy en día un lugar muy importante en el campo de la Salud Pública (1, 2). La meningitis y encefalitis constituyen el grupo de afecciones mayormente diagnóstica-

das, cuyas manifestaciones clínicas, incluyen cefalea, fiebre, rigidez de nuca, fotofobia, letargia, confusión, signos neurológicos focales, convulsiones, estupor y coma (2, 3). Dentro de sus agentes causales se encuentran bacterias, parásitos, hongos y virus (1) habiéndose descrito en este último grupo numerosos agentes, tales como los virus de la Rabia, Polio, Sarampión, Rubéola,

Citomegalovirus, Enterovirus, Arbovirus, Herpes y Papovavirus (4).

Análisis realizados a habitantes de la población de Minnesota, implicaron como agentes virales más frecuentemente detectados en meningitis aséptica a los Enterovirus (EV), Arbovirus y Herpes simple (VHS), mientras que en encefalitis viral fueron: virus California, VHS, virus de la Parotiditis (VP), Coxsackie virus, virus Echo, EV, Influenza y Rubéola (5). Otros estudios realizados en Japón indicaron que el agente viral más frecuente en pacientes con meningoencefalitis viral fueron los VHS, seguido de EV no-polio (6).

Durante la década de los 80 en Madrid, se registraron como agentes etiológicos virales más frecuentes de meningitis linfocitarias el VP, principalmente en la edad infantil, EV, VHS, Rubéola, Adenovirus y Varicela Zoster (VZ) (7, 8).

En Venezuela, uno de los agentes mayormente implicado en la producción de trastornos neurológicos durante los ciclos epizodémicos es el virus de la Encefalitis Equina Venezolana (EEV) (9, 10). Soto y col (11), describieron y analizaron la epidemia de EEV en 1968, en Venezuela, reportando 1.077 casos de la enfermedad, 150 de ellos con ataque evidente al SNC. En 1995, se registró la última epidemia de EEV ocurrida en Venezuela, reportándose 64% de positividad al virus en los pacientes estudiados y 18.6% de los casos con afectación neurológica (12, 13).

El virus Dengue, transmitido principalmente por la picada del

mosquito *Aedes aegypti*, ha sido considerado en los últimos años como causante de trastornos neurológicos sobre todo en aquellas regiones geográficas en las que el agente posee un carácter endemoepidémico y en las que se presume la circulación simultánea de varios serotipos del virus (14). En un estudio realizado por Lum y col. (15), en Malasia, se diagnosticaron seis casos de encefalitis producidas por el virus Dengue. Este estudio suministró evidencias de que los serotipos 2 y 3 del virus Dengue, son neurovirulentos. En la epidemia ocurrida en Venezuela en 1995, simultánea a la de EEV, se registraron 282 casos (25%) positivos para Dengue, 17 (6.02%) de los cuales presentaron encefalitis con trastornos neurológicos de escala variable (12).

Los VHS afectan principalmente las superficies mucocutáneas, SNC y ocasionalmente algunas vísceras. El signo clínico característico de la encefalitis por VHS es la aparición brusca de fiebre y síntomas focales neurológicos, principalmente del lóbulo temporal (4,16). Se han descrito también casos de meningitis como una complicación de infección por VHS tipo 2 (17, 18, 19, 20).

El virus de Epstein Barr (VEB) es un virus herpético linfotropo, agente etiológico de la mononucleosis infecciosa, que ocasionalmente puede generar complicaciones neurológicas, siendo una de las más frecuentes, la parálisis de nervios craneales (21,22). Estudios epidemiológicos en Japón, demostraron que de 57 pacientes con enfermedad neuro-

lógica aguda o sub-aguda, 11 resultaron positivos para anticuerpos tempranos contra el VEB (21).

El Sarampión es una enfermedad habitualmente benigna, de curación espontánea, pero puede acompañarse de complicaciones neurológicas, tales como mononeuritis múltiple, encefalomiелitis y panencefalitis esclerosante subaguda (PES) (23). En el 50% de los casos de Sarampión no complicado puede demostrarse alteraciones electroencefalográficas, sin otros signos de perturbación funcional del SNC (4).

La importancia del virus de la Rubéola, es debida a las anomalías graves que puede causar en el feto durante el embarazo; sin embargo, se han reportado casos de encefalomiелitis post-infecciosa, con inicio frecuentemente súbito, depresión del estado de conciencia y/o convulsiones (3, 4).

En estadísticas aportadas por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social en el Estado Zulia, la morbimortalidad causada por meningitis y encefalitis registró para el período 1995-1997 un gran número de casos de estas enfermedades de causa no específica, las cuales produjeron aproximadamente 28 muertes (24), incluso mayor que las de origen bacteriano.

En nuestro país, y específicamente en el Estado Zulia, el diagnóstico de las infecciones del SNC se limita al examen clínico del paciente y al análisis bacteriológico y citoquímico del LCR, hecho por el cual las infecciones del SNC de origen viral

carecen en su mayoría, de diagnóstico confirmatorio; por lo tanto, no existe un registro estadístico confiable que facilite la diferenciación de infecciones neurológicas de origen bacteriano, parasitarias, micóticas, virales o de cualquier otra causa.

Por lo anteriormente expuesto se planteó como objetivo principal de esta investigación, determinar la presencia de agentes virales en pacientes de la región zuliana, con alteraciones del SNC de etiología infecciosa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población estudiada

Durante el periodo comprendido entre enero de 1995 a julio de 1997, se recolectaron al azar un total de 129 muestras pareadas de LCR y suero, de pacientes provenientes de los Hospitales Universitario y Chiquinquirá de la ciudad de Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela. El criterio de inclusión tomado en cuenta para la selección de las muestras fue el siguiente: pacientes con afecciones del SNC, cuyo estudio bacteriológico convencional del LCR resultó negativo.

Toma de muestra

A cada paciente se le tomó una muestra de LCR por punción lumbar, y de suero por punción venosa. Ambas muestras fueron almacenadas a -20°C hasta su procesamiento. Se elaboró un modelo de historia específicamente diseñada para la recolección de los datos del paciente.

Método espectrofotométrico para cuantificar albúmina en LCR y suero

A las 129 muestras de LCR y suero, se les determinó cuantitativamente la relación albúmina LCR/albúmina suero (alb. LCR/suero), empleando la técnica colorimétrica de Wiener (Wiener Laboratorios, Argentina), con la finalidad de determinar cualquier contaminación sérica del LCR, permitiendo así una detección real de la cantidad de las inmunoglobulinas presentes en el mismo. Se calculó el índice alb. LCR/suero, tomando como valor límite <0.0075 (25), por encima del cual se considera contaminación del LCR, descartándose estas muestras para la determinación de anticuerpos.

Detección de anticuerpos IgM e IgG

Para la determinación de IgG (LCR) e IgM (suero) específicas contra los virus de EEV y Dengue se empleó la técnica de ELISA de captura descrita por Rosato y col. (26), y Kuno y col. (27), respectivamente. La técnica de inmunofluorescencia indirecta, se empleó para la determinación de IgG e IgM contra VEB y VHS, siguiendo las indicaciones de la casa comercial (GULL Brand manufactured by Meridian Diagnostics, Inc., Cincinnati, Ohio, USA). La detección de los anticuerpos IgM contra Rubéola y Sarampión se realizó por la técnica de ELISA de captura de Organon Teknika (S.A., Bostel, N.L.) y GULL, respectivamente.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos fueron ordenados y analizados estadísticamente mediante el programa GRAPH PAD 3.0. Se aplicaron determinaciones de estadística descriptiva (media aritmética, desviación estándar, porcentajes, entre otros). Como pruebas de asociación de variables cualitativas se utilizó el Chi cuadrado con corrección de Yates con un límite de significancia de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Al realizar la determinación del índice albúmina LCR/suero, se obtuvo que de las 129 muestras recolectadas, sólo 54 resultaron óptimas para la detección de anticuerpos de tipo IgG en LCR. La distribución de la población analizada (n: 54) por grupos etarios correspondió a 7 neonatos (12,96%), 15 menores de 1 año (27,77%), 16 de 1 a 3 años (29,63%), 7 de 4 a 12 años (12,96%) y 9 adultos, que representaron el 16,67%. De ellos, 26 casos eran de sexo femenino (48,12%) y 28 casos de sexo masculino (51,85%) (Tabla I).

Desde el punto de vista etiológico, en 33 pacientes (61,11%) se determinó que la causa del trastorno neurológico era de origen viral, mientras que 21 pacientes (38,88%) se clasificaron como de causa no precisada. En la Tabla II se evidencia la positividad para IgM a los agentes virales, distribuida en orden decreciente: EEV en 14 casos (25,93%), VHS en 11 casos (20,37%), VEB en 5 casos (9,26%) y Dengue en 3 ca-

TABLA I
DISTRIBUCIÓN POR SEXO Y EDAD DE LA POBLACIÓN ANALIZADA

Grupo Etario	Sexo				Total	%
	Femenino	%	Masculino	%		
Neonatos	3	5,55	4	7,40	7	12,96
<1 año	7	12,96	8	14,81	15	27,77
1-3 Años	9	16,66	7	12,96	16	29,63
4-12 años	4	7,40	3	5,55	7	12,96
Adultos	3	5,55	6	11,11	9	16,67
Total	26	48,42	28	51,85	54	100,00

TABLA II
DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEROPOSITIVA SEGÚN LA ETIOLOGÍA VIRAL Y LA EDAD

Grupo Etario	EEV	%	VHS	%	VEB	%	Den- gue	%	Causa No Preci- sada	%	Total	%
Neonatos	0	0,00	6	54,5*	1	20,0	0	0,00	0	0,00	7	12,96
< 1 año	3	21,4	2	18,2	2	40,0	2	66,7	6	37,5	15	27,77
1-3 años	8	57,1*	1	9,1	0	0,00	0	0,00	7	43,8	16	29,60
4-12 años	2	14,3	1	9,1	0	0,00	0	0,00	4	44,4	7	12,96
Adultos	1	7,1	1	9,1	2	40,0	1	33,3	4	44,4	9	16,70
Total	14	25,93	11	20,37	5	9,26	3	5,56	21	38,89	54	100,00

* $p < 0,05$ con respecto a los grupos etarios restantes.

nos (5,56%); no se detectaron casos de Rubéola y Sarampión. Al evaluar la relación existente entre la edad y el agente viral, se encontró que el VHS fue significativamente más frecuente ($p < 0,05$), en el grupo etario de neonatos, con un 54,5% de positividad. El virus EEV afectó significativamente ($p < 0,05$) en un 57,14 % a niños cuyas edades estuvieron comprendidas entre 1 a 3 años.

Las inmunoglobulinas séricas, de tipo IgM específicas de cada virus

investigado, fueron detectadas en los 33 casos; es decir en el 100% de los pacientes que resultaron seropositivos, mientras que las IgG específicas presentes en LCR, sólo fueron detectadas en el 14,28% de los casos de EEV, 18,28% de VHS y en 33,33% de los casos de Dengue.

En la Tabla III se resumen los resultados del análisis citoquímico de rutina del LCR. Se observa que un 68,42% eran normoglucorráquicos y un 26,31% presentaron hipo-

TABLA III
CARACTERÍSTICAS CITOQUÍMICAS DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN LA
POBLACIÓN SEROPOSITIVA

Parámetro	%
Glucosa	
Normal (50-80 mg/dL)	68,42
Aumentada	5,26
Disminuida	26,31
Proteínas	
Normal (20-50 mg/dL)	68,42
Aumentada	31,57
Celularidad normal (0-8x mm ³)	85,71
Pleocitosis con predominio de Linfocitos	14,28*

*p<0,01 en la población seropositiva a VHS respecto al resto de las etiologías investigadas.

glucorraquia. Se registró elevación de proteínas en un 31,57% y sólo un 14,28% de las muestras, presentaron pleocitosis con predominio de linfocitos. Al asociar la variable etiología con este parámetro, se encontró una asociación significativa (p<0,01) entre la presencia de anticuerpos anti-VHS y la pleocitosis con predominio linfocitario.

La manifestación clínica más frecuente, tanto en la población seropositiva (IgM) como en la de causa no precisada, fue la fiebre la cual estuvo presente en 29 (87,87%) y en 16 (76,19%) respectivamente. Otras manifestaciones clínicas fueron cefalea y náuseas/vómitos, registradas en porcentajes semejantes en ambas poblaciones. Entre los signos, la convulsión resultó ser el más frecuente, presentándose en 21 casos de etiología viral (n: 33) con un 63,63%, y en 15 casos de causa no precisada (n: 21) con un 71,42% (Tabla IV).

Dentro de los hallazgos de interés neurológico, se observó que los movimientos involuntarios, alteraciones en los reflejos, alteraciones del estado de conciencia, intranquilidad y alteraciones de la visión, prevalecieron en la población seropositiva (IgM) en un 60,6% (p<0,01), mientras que en los de causa no precisada, los mismos alcanzaron un 14,28%. Se reportaron otros hallazgos tales como neumonía en 7 casos, de los cuales sólo 1 paciente era de causa no precisada (4,76%), mientras que el desequilibrio ácido / base y la secreción nasal no se manifestaron en estos pacientes. No se encontraron otras asociaciones con valor significativo entre parámetros clínicos y analíticos (Tabla IV).

DISCUSIÓN

El presente estudio muestra evidencias de que una proporción significativa (61,11%) de los proce-

TABLA IV

MANIFESTACIONES CLINICAS EN LAS POBLACIONES SEROPOSITIVA
Y DE CAUSA NO PRECISADA. PERIODO 1995-97. ESTADO ZULIA, VENEZUELA

Manifestación Clínica	Etiología Viral (n: 33)	%	Causa No Precisada (n: 21)	%
Síntomas				
Fiebre	29	87,87	16	76,19
Náuseas/Vómitos	4	12,12	4	19,04
Cefalea	5	15,15	4	19,04
Signos				
Convulsión	21	63,63	15	71,42
Irritación meníngea	3	9,09	2	9,52
Movimientos involuntarios	3	9,09*	0	0
Alteraciones en los reflejos	6	18,18*	1	4,76
Signo de Kerning	2	6,06	3	14,28
Alteraciones del estado de conciencia	5	15,15*	1	4,76
Intranquilidad	3	9,09	1	4,76
Alteraciones de la Visión	3	9,09*	0	0
Otros Hallazgos				
Neumonía	6	18,18	1	4,76
Secreción nasal	4	12,12	0	0
Desequilibrio Ácido Base	5	15,15	0	0
Faringitis	1	3,03	2	9,52

* p < 0,01.

tos infecciosos del SNC referidos como de etiología desconocida, son causadas por agentes virales.

De los casos analizados, el grupo etario más afectado fue el de menores de 12 años (84,47%), lo que concuerda con lo reportado por Téllez y col (7) quienes encontraron que los menores de 15 años fueron los más afectados por este tipo de agentes.

Según Nicolosi y col (5) los arbovirus han ocupado el primer lugar

como causantes de encefalitis en las regiones geográficas en las que se ha descrito actividad viral continua, como es el caso del virus de EEV, en el Estado Zulia (9-13). De los agentes virales analizados en el presente estudio, el que se encontró mayormente implicado fue este virus (42,42%), lo cual es debido probablemente a que este agente epizootómico en la región, produjo en 1995 la última epidemia descrita en el Estado Zulia, en la cual se regis-

traron más de 11.000 casos en humanos (12). En el referido estudio el grupo etario más afectado por este agente fue el de 1 a 3 años (57,14 %) lo que sugiere que el brote de EEV, ocurrido en los Estados Zulia y Trujillo durante el año 1993 (13), indujo en la población el desarrollo de inmunidad específica contra este virus, y muchos de los individuos ya poseían anticuerpos, a excepción de la población nacida después de este brote. Un hallazgo de esperar, lo constituyó la no-afectación de los neonatos por el virus EEV, justificándose en la presencia de anticuerpos IgG maternos circulantes, responsables de la inmunidad hacia el virus.

El VHS, cuya frecuencia fue 33,33%, ocupó el segundo lugar de incidencia, a diferencia de lo reportado para otros países como E.E.U.U. (5) y España (7, 8), donde el VHS figura en un 13,8% y 8,0%, respectivamente. Al analizar la infectividad de este agente en los grupos etarios estudiados, se demostró que este virus fue el de mayor incidencia (54,5%) en los neonatos. Este hecho es congruente con estudios recientes (16, 18, 19) en los cuales el VHS tipo 2 representó el principal productor de meningitis viral en neonatos, como complicación de la infección primaria en la población femenina en edad fértil. Aun cuando en el presente estudio no se registró la vía de nacimiento de los casos positivos a VHS, los resultados parecen sugerir que los neonatos seropositivos adquirieron la infección a su paso por el canal de parto, tal como

fue reportado por Bumbalough y col (28).

El tercer agente causante de afecciones del SNC fue el VEB con un 15,15%, lo que concuerda con los resultados de Portegies y col (22) y Yabuki y col (21), quienes reportaron complicaciones neurológicas en las infecciones por VEB. En la población del Estado Zulia, durante los años 1995 a 1997, de un total de 632 casos se registraron 106 (26,26%) seropositivos a VEB, lo que hace inferir que el virus tiene actividad continua en la región, y por lo tanto, un porcentaje de la población estaría propensa a sufrir complicaciones neurológicas por este agente.

El virus Dengue, produjo encefalitis en un 9,09%. Cabe mencionar que la positividad a este agente fue obtenida de muestras recolectadas durante el año de 1995, fecha en la que se reporta, en el Estado Zulia, un brote epidémico del virus, simultáneo al de EEV (12). Este porcentaje representa una elevada incidencia en la población, si se toma en cuenta que el carácter neurovirulento de este virus no está ampliamente documentado. No obstante, existen claras evidencias de la capacidad de este virus de causar encefalopatías (15, 29).

En este estudio se analizaron los virus de Rubéola y Sarampión debido a que estudios similares realizados en Norteamérica (5), reportaron casos de encefalitis por ambos virus. Otros autores (23, 30, 31), también han encontrado alteraciones del SNC causados por estos agentes, aunque con baja frecuen-

cia. Sin embargo, en el presente estudio, no se observó positividad a estos virus, lo que puede ser explicado por la implementación de la Vacuna Trivalente Viral (Rubéola, Sarampión y Parotiditis) en las campañas realizadas en el Estado Zulia, a partir de los años 1993-1994.

El 38,88% de los sujetos analizados resultaron negativos al estudio virológico, clasificándose como de causa no precisada. Se asumió que estos pacientes sufrieron una infección de alguna otra etiología, o de naturaleza viral diferente a los agentes investigados en el presente estudio, tales como los Enterovirus, que en otros países se ha encontrado una prevalencia de un 18,82% (5) y 12% (7).

De acuerdo a Prasad (32), tanto en individuos sanos como enfermos, las inmunoglobulinas son sintetizadas extravascularmente y cuando ocurre daño de la barrera hematoencefálica (transudación), éstas se difunden al LCR. Otra teoría, sugiere una producción local de las inmunoglobulinas (33). En esta investigación, se detectaron inmunoglobulinas en LCR de sujetos seropositivos a EEV, VHS y Dengue en un 14,28%, 18,28% y 33,33%, respectivamente.

Ciertas infecciones, en especial la encefalitis viral (34) puede tener LCR con hipoglucorraquia, hiperproteíorraquia y pleocitosis con predominio de linfocitos. En la presente investigación no se observaron tales alteraciones, lo que es compatible con los hallazgos de Martínez y col. (8). Por lo tanto, la determinación de

los parámetros del LCR registrados en este estudio, no es indicadora de trastornos de origen viral; sin embargo, un hallazgo destacable es que todos los pacientes con encefalitis por VHS presentaron pleocitosis con predominio linfocitario.

Por último, este estudio sugiere un subregistro de los procesos infecciosos del SNC de etiología viral en nuestra región, por lo que se recomienda incluirlos como diagnóstico diferencial en las enfermedades neurológicas, lo que influiría en el establecimiento de medidas terapéuticas adecuadas y fundamentalmente las medidas preventivas necesarias.

AGRADECIMIENTO

A las Licenciadas Belkis Fuentes y Lissette Connel por su valiosa colaboración, a la Dirección Regional de Epidemiología del Ministerio de Salud y Desarrollo Social por el apoyo brindado durante la ejecución del presente trabajo y al Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad del Zulia por el financiamiento otorgado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. TOWSEND G., SCHELD W.: Infections of the central nervous system. *Adv Intern Med* 1998; 43: 403-447.
2. POWELL S., SCHOCHET S. Jr.: Selected pediatric viral infections. *Semin Pediatr Viral Infections* 1995; 2(3):211-219.
3. ARAGA S., NAKASHIMA K.: Neurologic signs and symptoms

- in viral infections disease involving meninges, central nervous system or peripheral nerve system. *Nippon Rinsho* 1997; 55(4):805-808.
4. SCHOENBAUM S.: Infections of cerebrospinal fluid shunts: epidemiology, clinical manifestations and therapy. *J Infect Dis* 1975; 2:732-755.
 5. NICOLosi A., HAUSER A., BEGHI E., KURLAND L.: Epidemiology of Central Nervous System Infections in Olmsted Country, Minnesota, 1950-1981. *J Infect Dis* 1986; 154(3): 339-408.
 6. ISHII K., KAMEI S., TAKASU T.: Epidemiology of virus-related nervous infections in Japan. *Nippon Rinsho* 1997; 55(4): 839-848.
 7. TELLEZ A., BERNAL A., DE ORY F., ESTEVEZ E., MARTÍNEZ P., BARREIRO G., MARTIN F., ECHEVARRÍA J.: Meningitis linfocitaria. Estudio virológico. Análisis de Estudio realizado entre 1984 y 1986 (632 casos). *Enf Infec Microbiol Clín* 1989; 7(2):76-82.
 8. MARTÍNEZ-MARTÍN P., HERREROS A., TELLEZ A., ECHEVARRÍA J.: Meningitis víricas o de posible etiología viral en adultos: estudio de 325 casos. *Neurología* 1990; 5(1):410.
 9. NEGRETTE A.: Epidemia de encefalitis del año 1959, en Maracaibo (San Francisco), Estado Zulia, Venezuela. Aspectos históricos y epidemiológicos. *Invest Clin* 1995; 36(2):237-246.
 10. RYDER S.: Encefalitis Equina Venezolana. Aspectos epidemiológicos de la enfermedad entre 1962 y 1971, en la Guajira Venezolana. *Invest Clin* 1995; 36(2):169-214.
 11. SOTO A., FINOL L., RYDER S.: Estudio de un brote de encefalitis Venezolana en el Distrito Páez, Estado Zulia, en octubre de 1968. *Invest Clin* 1995; 36(2):71-80.
 12. VALERO N., AÑEZ F., RYDER S., TERUEL E.: Venezuelan equine encephalomyelitis and dengue outbreak in a northwestern region of Venezuela. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55(2):203.
 13. WEAVER S., SALAS R., RICO-HESSE R., LUDWIG G., OBERSTE S., BOSHELL J., TESH R.: Re-emergence of epidemic Venezuelan equine encephalomyelitis in south America. *Lancet* 1996; 348:436-440.
 14. TERUEL-LÓPEZ E.: Dengue. Revisión. *Invest Clin* 1991; 32(4):201-217.
 15. LUM L., LAM S., CHOY Y., GEORGE R., HARUM F: Dengue encephalitis: a true entity?. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 54(3): 256-259.
 16. KLAPPER P., CLEATOR G.: Herpes simplex virus. *Intervirology* 1997; 40(2):62-71.
 17. CINQUE P., CLEATOR G., WEBER T., MONTEYNE P., SINDIC C., VAN LOON A.: The role of laboratory investigation in the diagnosis and management of patients with suspected herpes

- simplex encephalitis: a consensus report. The EU Concert Action on Virus Meningitis and Encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61(4):339-345.
18. SZYCHOWSKA Z., KUCHAR E., SASIADEK M.: Herpes simplex meningoencephalitis in an infant observed during an epidemic of enteroviral infections of the nervous system. *Pediatr Pol* 1996; 71(8):721-725.
 19. NAJIOULLAH F., BOSSHARD S., THOUVENOT D., BOIBIEUX A., MENAGER B., BIRON F., AYMARD M., LINA B.: Diagnosis and surveillance of herpes simplex virus infection of the central nervous system. *J Med Virol* 2000; 61(4):468-473.
 20. CHIN R., ROSS B., TAYLOR K., YUNG A., JOHNSON P.: Chronic meningitis due to herpes simplex virus in an immunocompetent host. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15(8):650-653.
 21. YABUKI S., KASAHAYA Y., KUBONISHI I.: Epstein Barr virus antibodies in neurological diseases. *J P Neurol* 1985; 39(1):85-93.
 22. PORTEGIES P., CORSSMIT N.: Epstein-Barr virus and the nervous system. *Curr Opin Neurol* 2000; 13(3):301-304.
 23. KIKUCHI H., MIYOSHI T., OGATA K., MOTOMURA S., TAMURA K.: Mononeuritis multiplex associated with measles virus infection. *Rinsho Shinkeigaku* 1996; 36(2):358-361.
 24. MINISTERIO DE SANIDAD Y ASISTENCIA SOCIAL.: Boletín Anual de casos de morbilidad y mortalidad en el Estado Zulia, años 1995, 1996 y 1997.
 25. TIBBLING G.: Principles of albumin and IgG analysis in neurological disorders. I. Establishment of reference values. *Scand J Clin Lab Invest* 1977; 37(5):385-390.
 26. ROSATO R., MACASAET F., JAHRLING P.: Enzyme-linked immunosorbent assay detection of immunoglobulins G and M to Venezuelan equine encephalomyelitis virus in vaccinated and naturally infected humans. *J Clin Microbiol* 1988; 26:421-425.
 27. KUNO G., GÓMEZ I., GUBLER D.: An ELISA procedure for the diagnosis of dengue infections. *J Virol Methods* 1991. 33:101-103.
 28. BUMBALOUGH M, WELCH-COLEMAN L.: Aseptic herpetic meningitis: an uncommon genital herpes sequelae. *Nurse Pract* 1999; 24(7):84-88.
 29. KANKIRATAWATANA P., CHOKEPHAIBULKIT K., PUTHAVATANA P., YOKSAN S., APINTANAPONG L., PONGTHAPISIT V.: Dengue infection presenting with central nervous system manifestation. *J Child Neurol* 2000; 15(8): 544-547.
 30. CARRIGAN D.: Round Cell variant of measles virus: mechanisms involved in the establishment of defective viral infection

- of the central nervous system. *Virology* 1986; 155:614-624.
31. CHIODI F., SUNDQVIST V., NORRBY E., MAVRA M., LINK H.: Measles IgM antibodies in cerebrospinal fluid and serum in sub acute sclerosing panencephalitis. *J Med Virol* 1986; 18(2):149-158.
32. PRASAD R.: Immunoglobulin levels in serum and cerebrospinal fluid in certain viral infections of de central nervous system. *J Infect Dis* 1983; 148(3): 607.
33. SCHULLER E., SAGAR H.: Local synthesis of CFS immunoglobulins. A neuroimmunological classification. *J Neurol Sci* 1981; 51(3):361-370.
34. ISRAEL D., JOHN H.: Diagnóstico Clínico por el Laboratorio: Todd-Sanford, Sexta Edición. Salvat Editores, S.A., 1979. p. 1288-1300.