

XXVIII INFECCIONES POR VIRUS ENTERALES

DRA. CHRISTINE A. WANKE

DRA. MARY A. ALBRECHT

Las infecciones por virus enterales ocurren en todo el mundo, afectan a todos los grupos de edad y son causadas por un grupo diverso de virus que se replican de preferencia en el tubo digestivo de los humanos. La infección con estos virus enterales causa muy diversos síndromes clínicos, incluyendo cuadros diarreicos e infecciones con manifestaciones extraintestinales.

Rotavirus

Fue en Australia, en 1973, donde se identificaron por primera vez partículas semejantes al reovirus por medio del estudio bajo microscopía electrónica de muestras de biopsia intestinal tomada de niños con enteritis aguda no bacteriana.¹ La microscopía electrónica reveló que el rotavirus tiene una apariencia en forma de rueda porque su cápside tiene una doble capa. Tiene 70 nm de diámetro y contiene ARN segmentado de doble cadena. Desde el punto de vista serológico y estructural se relaciona con un grupo de virus que infecta a crías de pájaros y mamíferos, incluyendo vacas, cerdos, ovejas, caballos, venados, ratones, conejos y primates no humanos. Los rotavirus se dividen en grupos A a E. El grupo A, que es el más común, se divide en dos subgrupos y en por lo menos 11 serotipos.

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGIA

La infección humana por rotavirus causa diarrea severa en niños pequeños de todo el mundo. En los Estados Unidos se han identificado anticuerpos contra rotavirus en el 90 por ciento de los niños menores de 3 años. Aunque por lo general la infección en adultos es más leve que en los niños, puede ocurrir enfermedad grave por rotavirus entre los adultos. El rotavirus es una causa frecuente de diarrea del viajero y puede presentarse enfermedad severa en pacientes inmunosuprimidos previamente expuestos. El rotavirus también causa diarrea en adultos infectados con VIH.

Al parecer el rotavirus se transmite sobre todo por la vía fecal-oral entre contactos domésticos, guarderías y salas de hospitalización. Sin embargo, se han reportado epidemias originadas en agua contaminada, y las manos, alimentos y fomites pueden servir también como medios de transmisión.² La infección por rotavirus ocurre con más frecuencia durante los meses de invierno en climas templados y tropicales.

PATOGENIA Y MANIFESTACIONES CLINICAS

Los síntomas de la infección por rotavirus (i.e., diarrea líquida y vómito) suelen comenzar 2 a 3 días después de la exposición por la vía fecal-oral. Hasta 10¹³ partículas virales por gramo de heces son excretadas por los individuos infectados 3 a 4 días después de que comienzan los síntomas. La deshidratación puede ser una complicación significativa y la infección por rotavirus se ha asociado con desarrollo de enterocolitis necrosante en neonatos. En niños por lo demás sanos la duración típica del síndrome diarreico por rotavirus es de 2 a 12 días. Sin embargo, los niños inmunosuprimidos tienen riesgo de complicaciones agregadas, y se han notificado infección diseminada con afección hepática y renal, encefalitis y crisis convulsivas, y neumatosis cistoide intestinal.^{3,4}

El examen histológico de las muestras de biopsia de intestino delgado revela alteraciones estructurales que incluyen infiltración mononuclear de la lámina propia y de las microvellosidades, que son escasas e irregulares. Se ha observado alteración funcional del intestino delgado, que incluye menor absorción de la glucosa asociada a sodio, reducción en la actividad de lactasa y sucrasa, y alteración en la permeabilidad intestinal, que se exagera en niños desnutridos.

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

El diagnóstico de la infección por rotavirus se ha facilitado por el uso de varias pruebas de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) sensibles, específicas y que están disponibles en el comercio. Las nuevas técnicas, que emplean sondas de ADN y reacción en cadena de la polimerasa de la transcriptasa inversa (RCP-TI) constituyen métodos muy sensibles para detectar el rotavirus, pero requieren de la purificación del ARN viral de las heces.⁵⁻⁷

El tratamiento de la diarrea por rotavirus es sobre todo de apoyo. La rehidratación adecuada se logra con soluciones de glucosa y electrolitos si la náusea y el vómito no son severos. En caso contrario se requieren líquidos intravenosos. Los datos preliminares sugieren que el preparado en polvo de *Lactobacillus* humano (*Lactobacillus casei* cepa GC) puede facilitar la recuperación y que el subsalicilato de bismuto puede acortar la evolución del padecimiento (pero no el periodo de eliminación viral).^{8,9} Se ha usado el calostro hiperinmune como tratamiento y para prevención, sin mucho éxito.¹⁰ Los datos in vitro sugieren que la prostaglandina A₁ puede ser un tratamiento alternativo.¹¹

PREVENCION

Con frecuencia la infección por rotavirus estimula coproanticuerpos específicos, que correlacionan con protección a enfermedad sintomática. Sin embargo, el desarrollo de una vacuna contra el rotavirus se ha complicado porque las respuestas protectoras de anticuerpos en los receptores son inconstantes, y varían según la zona geográfica, la edad de los niños con riesgo y las cepas de los rotavirus. La vacuna tetravalente rhesus rotavirus ha sido eficaz en estudios realizados en países desarrollados y recientemente se ha demostrado que protege contra los rotavirus en niños que viven en países en vías de desarrollo.^{12,13} Ha sido principalmente útil contra enfermedad severa, pero se asocia con efectos adversos

semejantes a los síntomas de la infección natural.^{14,15} En el 11 por ciento de los niños vacunados ocurre fiebre, irritabilidad y pérdida del apetito después de las primeras tres dosis de la vacuna. En casos raros los niños vacunados deben hospitalizarse para controlar los síntomas. La inmunización pasiva con calostro bovino o huevos que contienen inmunoglobulina específica contra rotavirus ha sido útil en modelos animales y en algunos estudios en humanos y puede constituir una alternativa para proteger a los niños con riesgo alto.¹⁶

Virus Norwalk y agentes relacionados

El agente Norwalk se identificó en forma inicial en 1972 por el estudio bajo microscopio electrónico de muestras de excremento de pacientes con gastroenteritis aguda.¹⁷ Desde entonces, muchos virus con estructura redonda y pequeña (VERP) se han asociado con casos esporádicos o epidemias de diarrea aguda en todo el mundo. Debido a que estos agentes crecen con dificultad en los cultivos de tejido, la microscopía electrónica ha dado la mayoría de la información con la que se cuenta al respecto. Los virus Norwalk y semejantes al Norwalk, incluyendo los agentes Hawaii, Marin County, Taunton y Snow Mountain (llamados así por los sitios de las epidemias), constituyen un grupo característico de patógenos que, por su organización genómica, parecen pertenecer a la familia Caliciviridae.^{18,19} El virus Norwalk ha sido clonado y se ha confirmado que es un ARN virus. Aunque los astrovirus y los calicivirus también se asocian con enfermedad diarreica, son genómicamente diferentes entre sí y los agentes semejantes al Norwalk. Otros VERP, los coronavirus enterales, quizá un parvovirus y los picobirnavirus pueden causar también gastroenteritis no bacteriana aguda.^{20,21}

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGIA

Las evidencias serológicas han implicado a los agentes Norwalk con hasta el 35 por ciento de las epidemias de diarrea aguda en todo el mundo y el 42 por ciento de las enfermedades diarreicas no bacterianas. Típicamente, la exposición al virus Norwalk ocurre por primera vez a los 3 a 4 años de edad y a los 40 años más del 50 por ciento de los adultos han estado expuestos al virus. La transmisión del virus Norwalk y de los agentes relacionados, como el rotavirus, parece ocurrir por vía fecal-oral y por alimentos y agua contaminados. Los agentes semejantes al Norwalk se han asociado con brotes en niños mayores, adolescentes y adultos que parecen haberse infectado a través de alimentos contaminados (v.gr., mariscos, congelados), agua (incluyendo natación en lagos y ríos en los que ha nadado una persona infectada) y hielo comercial.²¹ También es frecuente la transmisión de persona a persona y se han notificado epidemias en escuelas y casas de asistencia.

Los astrovirus, calicivirus y todos los otros VERP se han identificado en epidemias de diarrea aguda en la comunidad y dentro de instituciones de asistencia.^{22,23} Se demostró que la infección por virus Norwalk fue la causa de vómito y diarrea en las tropas que participaron en la Operación Tormenta del Desierto durante la Guerra del Golfo.²⁴ Como en el caso de los rotavirus, los VERP parecen ser más prevalentes durante los meses de invierno.

El periodo de incubación del virus Norwalk es de 24 a 48 horas y es rara la eliminación viral después de 72 horas. Los síntomas de la infección parecen ser un poco menos severos que los asociados con rotavirus y duran de 1 a 3 días. El vómito es el síntoma principal de infección con el agente Norwalk y los astrovirus, y es menos importante en la infección por calicivirus. Estos virus provocan también diarrea, dolor abdominal cólico, náusea, malestar y fiebre de poca intensidad. Los cambios histológicos y fisiológicos asociados parecen ser semejantes a los encontrados en infección por rotavirus.²⁵ La duración de la enfermedad puede prolongarse en los pacientes inmunosuprimidos.

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

Hasta hace poco el diagnóstico de infección por VERP se basaba en los resultados de microscopía inmuno electrónica y en la detección serológica de la respuesta de anticuerpos.²⁶ En la actualidad la detección y serotipificación de los VERP y todos los virus enterales se ha facilitado por los estudios inmuno enzimáticos, el radioinmuno ensayo, las sondas de ácidos nucleicos, las sondas de oligonucleótidos y la RCP-TI.²⁶⁻²⁹

Es poco probable que pueda contarse con una vacuna contra estos agentes por su diversidad y la breve duración de la inmunidad natural. El tratamiento de estas infecciones es de apoyo: se administra rehidratación oral si la náusea y vómito no son severos y líquidos intravenosos en caso contrario. El subsalicilato de bismuto puede aliviar los síntomas, pero no existen evidencias de que modifique la evolución de la enfermedad. El tratamiento antiviral puede tener alguna función en el manejo de estas infecciones en el futuro.³⁰

Enterovirus

Los enterovirus humanos son virus ARN pequeños (28 a 30 nm de diámetro), de una sola cadena y sin cubierta, y junto con los rinovirus pertenecen a la familia Picornaviridae. En la actualidad incluyen 70 serotipos, incluyendo los poliovirus tipo 1 a 3, coxsackievirus tipos A1 a A22 y A24, coxsackievirus tipos B1 a B6, ecovirus tipos 1 a 9, 11 a 27 y 29 a 33 y enterovirus tipos 68 a 71. Los serotipos enterovirales se distinguen por su neutralización con antiseros tipo específico. Las proteínas de la cápside externa de los enterovirus determinan la especie y confieren la antigenicidad y, en parte, el tropismo particular de una cepa individual.

Los enterovirus mejor conocidos son los poliovirus. Los poliovirus causan poliomiелitis, una enfermedad parálitica potencialmente fatal. El gran progreso hacia la erradicación global de la poliomiелitis se ha logrado por medio de programas de vacunación intensivos y a gran escala realizados por la Organización Mundial de la Salud, aunque permanecen reservorios limitados de poliovirus de tipo nativo en áreas seleccionadas de Africa que contribuyen a nuevos casos de transmisión de la enfermedad.³¹ En contraste con la marcada reducción en las epidemias de poliomiелitis, los enterovirus no polio han aparecido como

patógenos potenciales serios. Estos virus se han asociado con epidemias esporádicas de la enfermedad caracterizadas por un espectro diverso de síndromes clínicos.

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGIA

Las infecciones por enterovirus ocurren en todo el mundo, y los humanos son el único reservorio conocido. En forma típica, tienen una incidencia máxima al final del verano y principios del otoño en los climas templados, en el trópico los enterovirus son endémicos todo el año. Se calcula que se presentan alrededor de 30 millones de infecciones por enterovirus no polio cada año en los Estados Unidos. Aunque los adultos demuestran seroprevalencia muy alta, la mayor incidencia de infecciones se presenta en niños pequeños, que pueden ser los vectores primarios de diseminación dentro de la familia. Los enterovirus suelen transmitirse por vía fecal-oral, pero también a través de fomites y aerosoles respiratorios. El hacinamiento, la mala higiene y el clima cálido facilitan las epidemias de enterovirus.

Los enterovirus, que son siempre resistentes a los tratamientos con cloro y ácido, se detectan con facilidad en el agua de drenaje, en donde sus concentraciones varían con la estación, el nivel general de higiene en la población y la prevalencia de los serotipos circulantes en un momento determinado.

Los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC) en los Estados Unidos ayudan en la identificación de epidemias y definen los síndromes clínicos observados con las cepas enterovirales particulares. Los CDC han reunido un total de 3,209 cepas aisladas reportadas por los laboratorios regionales de salud pública de enero de 1993 a diciembre de 1996. El número de estados que reportó aislamiento de enterovirus disminuyó en forma notable de 25 en 1993 a 14 en 1996, lo que puede limitar la evaluación precisa de las tendencias temporales recientes de las infecciones por enterovirus.³²

PATOGENIA

El periodo de incubación de las infecciones enterovirales suele ser de 2 a 5 días, pero puede prolongarse hasta 10 a 14 días. Los enterovirus pueden aislarse de secreciones faríngeas y de las heces de pacientes con infección clínica o asintomática reciente.

Al inicio los enterovirus se localizan en el tejido linfoide de la faringe y tubo gastrointestinal, en donde ocurren la replicación y eliminación viral subsecuente. La replicación intracelular del virus, con activación de los genes de la célula huésped (v.gr., *c-fos* y *junB*), es crucial para la patogenia de la infección enteroviral.³³ En 2 a 5 días ocurre la viremia, que disemina la infección en forma amplia para afectar el sistema nervioso central, el sistema reticuloendotelial u otros órganos como la piel y el miocardio. Como los poliovirus, ciertos enterovirus no polio, como los enterovirus 71 (EV71) pueden diseminarse por vías neurales para establecer una infección lítica de las células del asta anterior, causando parálisis. En huéspedes por lo demás sanos, el desarrollo de anticuerpos neutralizantes elimina la viremia en 4 a 5 días después de la infección, pero la eliminación fecal puede persistir por semanas. Debido a que los enterovirus dependen de una fase extracelular para diseminarse, son

vulnerables durante ese periodo a ser inactivados por anticuerpos neutralizantes. La función importante de los anticuerpos neutralizantes para limitar las infecciones por enterovirus es apoyada por la frecuencia, persistencia y severidad de infecciones en pacientes con agamaglobulinemia ligada al X, que no tienen respuestas de anticuerpos protectores específicos.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Aunque la mayoría de las infecciones por enterovirus se manifiestan como enfermedades febriles leves y son clínicamente no aparentes, pueden desarrollarse pródromos agudos y en ocasiones enfermedades graves con secuelas variables. Las manifestaciones clínicas de la infección por una cepa específica [*ver tabla 1*] puede variar incluso entre los miembros de una familia por factores del huésped y por la tasa de mutación uniformemente alta que tienen los enterovirus durante la replicación dentro del tubo digestivo humano.

***Tabla 1* Síndromes clínicos asociados con infecciones por enterovirus**

Síndrome	Agente viral más frecuente	Manifestaciones clínicas y de laboratorio	Evolución
Meningitis aséptica	Coxsackievirus A (tipos 2, 4, 7, 9 y 10), coxsackievirus B (tipos 1-6), ecovirus (tipos 4,6,11,16,30 y 33) y EV70 y EV71 y poliovirus (tipos 1-3)	Fiebre, malestar y cefalea Perfil de LCR: 10-500 leucocitos/mm ³ , los polimorfonucleares pueden ser más numerosos que los linfocitos en las primeras 24 hr, después predominan los linfocitos. La concentración de proteínas totales es normal o está poco aumentada, el nivel de glucosa es normal. El diagnóstico se confirma por cultivo del virus en LCR o por RCP	Benigna Deficiencias neurológicas en infantes <1 año
Encefalitis	Coxsackievirus A (tipo 9), coxsackievirus B (tipos 2-5), ecovirus (tipos 4, 9, 11 y 30) y EV71	Suele complicar a la meningitis aséptica Confusión, coma, deficiencias neurológicas focales y hemiparesia Parálisis de nervios craneales Ataxia cerebelosa Convulsiones Perfil de LCR semejante al de la meningitis aséptica	La recuperación suele ser completa Deficiencias neurológicas ocasionales o defunción en niños con encefalitis por EV71
Enfermedad paralítica	Coxsackievirus A (tipos 4, 7 y 9), coxsackievirus B (tipos 2-5), ecovirus (tipos 2, 4, 6, 9, 11 y 30) y EV70 y EV71 y polivirus (1-3)	La debilidad muscular es común, pero suele ser menos severa que con los poliovirus Parálisis ocasional de nervios craneales y afección bulbar La parálisis completa es poco frecuente	La recuperación suele ser completa En ocasiones se observa parálisis flácida residual en las infecciones por EV70 o EV71
Enfermedad neonatal	Coxsackievirus A (tipos 3, 9 y 16) en forma ocasional con enfermedad esporádica; el coxsackievirus B	Fiebre, letargo, dificultad en la alimentación y malestar Síndrome séptico con coagulación intravascular diseminada y hepatitis fulminante	La mortalidad puede ser mayor a 75% Vías de adquisición vertical y nosocomial Los niños infectados de

	(tipos 2-5) es común; el ecovirus 11 se aísla sobre todo en epidemias en cunas desde 1968	Miocarditis y pericarditis	modo vertical por una infección prenatal tardía de la madre suelen tener síndromes enterovirales más severos porque no tienen anticuerpos protectores provenientes del cordón
Miopericarditis	Coxsackievirus A (tipos 4, 9 y 16); coxsackievirus B (tipos 1-6) es el agente más frecuente y ecovirus (tipos 6, 9, 11, 22 y 25)	<i>Neonatos:</i> insuficiencia respiratoria, taquicardia, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca congestiva. La infección puede ocurrir al nacimiento o tener un inicio tardío durante los primeros tres meses. Los datos del ECG son anormales <i>Niños mayores y adultos:</i> la presentación más frecuente consiste en pericarditis, más de dos terceras partes de los pacientes son varones. Un pródromo catarral con fiebre, mialgias o infección de las vías respiratorias superiores puede preceder por 7 a 10 días a la miopericarditis. Con frecuencia existen dolor torácico, disnea, fiebre con taquicardia, un frote de fricción pericárdico y alteraciones en el ECG	Mortalidad ~50% La mortalidad aguda es baja (0-5%) y suele ser causada por arritmias El 20% de los pacientes sufren miopericarditis recurrente en 1 año Se desarrolla cardiomiopatía crónica en el 10% de los pacientes
Pleurodinia	Coxsackievirus B (tipos 1-5) es el más común; coxsackievirus A (tipos 1, 2, 4, 9, 10 y 16); y ecovirus (tipos 6, 9, 11, 22 y 25)	Inicio súbito de fiebre Dolor paroxístico intenso en la caja torácica (más frecuente en adultos) o en la porción superior del abdomen (más en los niños) Aumento ocasional en la creatinina y aspartato aminotransferasa sérica	La enfermedad aguda dura 2-6 días, con recuperación completa Son comunes los episodios recurrentes durante varias semanas
Herpangina	Coxsackievirus B (tipos 1-5) es el agente más común, Coxsackievirus A (tipos 1-2, 4, 9, 10 y	Afecta sobre todo a niños entre los 3 y 10 años de edad Inicio súbito con fiebre, ardor faríngeo y odinofagia	Enfermedad autolimitada En ocasiones se asocia con meningitis aséptica

	16) y ecovirus (tipo 1 y 6)	Lesiones vesiculares (~10-12) en los pilares amigdalinos anteriores y en el paladar blando	
Enfermedad mano-pie y boca	Coxsackievirus A (tipo 1-6), coxsackievirus B (tipos 2 y 5), y EV71	Con más frecuencia en niños < 5 años Fiebre, malestar y ardor bucal Lesiones vesiculares en las superficies dorsales de las manos y pies de la mayoría de los niños y en el 10% de los adultos con enfermedad Las lesiones de las extremidades suelen ser vesiculares En ocasiones las lesiones intraorales son ulcerativas	Benigna En ocasiones se asocia con meningitis aséptica, miocarditis y encefalitis La enfermedad mano-pie y boca por EV71 puede asociarse con meningoencefalitis severa y parálisis
Conjuntivitis hemorrágica aguda	Coxsackievirus (tipo 24), EV70	Inicio súbito del dolor, edema de párpados, fotofobia y conjuntivitis La conjuntivitis hemorrágica aguda asociada a EV70 se manifiesta por hemorragias subconjuntivales prominentes Trasmisión por inoculación a través de los dedos o fomites	Suele haber recuperación completa En las epidemias asociadas de conjuntivitis hemorrágica aguda asociada a EV-70 ocurren en ocasiones complicaciones neurológicas graves (v.gr., parálisis proximal de las extremidades inferiores y de los nervios craneales, en especial del VII par) Las deficiencias neurológicas suelen presentarse 2 semanas después de la conjuntivitis hemorrágica, pero pueden ocurrir

			antes o durante la enfermedad
--	--	--	-------------------------------

La edad, el sexo, el grado de inmunocompetencia, la intensidad del ejercicio y otros varios factores de la célula huésped pueden influir en la severidad de la enfermedad en una persona susceptible. Los niños tienen más riesgo de sufrir infecciones por enterovirus, y los varones son más susceptibles que las mujeres hasta la pubertad. Durante la pubertad y después las mujeres tienen más riesgo que los hombres por una mayor probabilidad de exponerse a niños que eliminan el virus. Las infecciones por enterovirus también parecen más severas en pacientes inmunosuprimidos y en personas que han realizado ejercicio vigoroso antes del inicio de los síntomas. En especial, los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea pueden desarrollar enfermedad diseminada severa.

SINDROMES ENTEROVIRALES

Meningitis

Los enterovirus no polio son responsables del 90 por ciento de todos los casos de meningitis aséptica en el que se identifica el patógeno causal.³⁴ Tanto los coxsackievirus como los echovirus se aíslan con frecuencia en epidemias de meningitis aséptica, demostrándose la mayor incidencia en niños menores de 1 año.

Los síntomas reportados con más frecuencia en las epidemias de meningitis aséptica son cefalea (100 por ciento), rigidez de cuello (75 por ciento), fiebre (75 por ciento), náusea o vómito (75 por ciento), mialgias (60 por ciento) y fotofobia (40 por ciento). La enfermedad puede ser bifásica, con ausencia de síntomas 2 a 10 días después del inicio de la fiebre y antes de una recurrencia súbita de fiebre y cefalea. Las manifestaciones clínicas de meningitis aséptica varían según la edad del huésped. Los neonatos y los pacientes inmunosuprimidos después del trasplante,^{35,36} tienen especial riesgo de enfermedad grave.

En la meningitis aséptica el líquido cefalorraquídeo característicamente revela un nivel normal de glucosa (80 por ciento de las veces mayor de 50 mg/dl), proteínas totales normales o ligeramente elevadas (90 por ciento de las veces menores de 35 mg/dl) y una cuenta de leucocitos de 10 a 500/mm³.³⁷ Temprano durante la infección, en especial en los niños, puede haber evidencia de leucocitos polimorfonucleares, con un predominio posterior de linfocitos.³⁷

El curso de la enfermedad suele ser benigno y autolimitado. La fiebre y los signos de irritación meníngea suelen ceder en 1 semana, pero la pleocitosis del LCR puede continuar después de que se han resuelto los síntomas. En ocasiones los pacientes presentan laxitud y se cansan con facilidad durante meses después de la enfermedad aguda. Además, algunos pacientes pueden sufrir disfunción motora durante la convalecencia, que se manifiesta por limitación a los movimientos pasivos, espasmo muscular o falta de

coordinación. También pueden ocurrir complicaciones neurológicas severas, incluyendo crisis convulsivas, deficiencias focales y coma.

La meningitis aséptica es el modo de presentación más común de las infecciones del SNC por enterovirus y el diagnóstico suele hacerse por la epidemiología, las manifestaciones clínicas y los cultivos del LCR. Los métodos de RCP son más sensibles y específicos, y cada vez también más disponibles (ver adelante). Los reportes seleccionados de casos de encefalitis tanto generalizada como focal han sido confirmados por procedimientos de biopsia cerebral o ensayos de RCP en LCR.³⁸

Encefalitis

En ocasiones la encefalitis puede complicar la evolución de la meningitis aséptica. Aunque poco común, la encefalitis puede ser consecuencia de la infección del SNC con coxsackievirus o echovirus. Ocurre afección cerebral generalizada en la mayoría de los casos de encefalitis, pero también puede ocurrir encefalitis focal. Los pacientes con encefalitis focal presentan crisis motoras parciales, hemicorea y ataxia cerebelosa aguda. Con excepción de los neonatos, la mayoría de los pacientes con encefalitis causada por coxsackievirus o echovirus se recuperan por completo.

Enfermedad paralítica

Varios serotipos de coxsackievirus tipos A y B, echovirus y enterovirus causan daño de neurona motora inferior, con parálisis flácida. La enfermedad es más leve que la poliomielitis, y la debilidad muscular, que no es permanente, es más común que la parálisis. El grado máximo de afección muscular suele ocurrir unos días después de que inicia la parálisis. La recuperación puede tardar 6 meses o más. En ocasiones la afección de los pares craneales provoca parálisis oculomotora unilateral. La afección bulbar fatal es rara. Puede ocurrir síndrome de Guillain-Barré en pacientes infectados con coxsackievirus A serotipos 2, 5 y 9 y echovirus serotipos 6 y 22.

Enfermedad neonatal

Los neonatos tienen una susceptibilidad única a los coxsackievirus y echovirus. Los serotipos 2 a 5 de coxsackievirus B y echovirus 11 se asocian con más frecuencia a infección neonatal sistémica. La infección con coxsackievirus A serotipos 3, 9 y 16 son raras. La mayoría de las infecciones enterovirales neonatales se adquieren en forma directa de la madre infectada, aunque también ocurre transmisión nosocomial. Los lactantes varones y prematuros parecen tener especial riesgo a la enfermedad. Los niños en los que el inicio de los síntomas comienza entre los primeros 3 a 7 días de vida representan los casos más serios. Los síntomas iniciales son leves e inespecíficos: indiferencia, anorexia e insuficiencia respiratoria transitoria. Puede o no existir fiebre.

La miocarditis y la hepatitis fulminantes son los dos síndromes característicos de la infección neonatal por enterovirus. La miocarditis neonatal suele asociarse con encefalitis. Existen insuficiencia

respiratoria, taquicardia, cardiomegalia, soplos sistólicos y evidencia electrocardiográfica de lesión miocárdica.

Los síntomas iniciales de hepatitis neonatal son el letargo y el incremento en la ictericia. La hepatitis fulminante se presenta como hipotensión, hemorragia profusa y falla de múltiples órganos. La mayoría de los infantes con síndrome de hemorragia-hepatitis mueren 2 a 6 días después del inicio de los síntomas.

La mayoría de las mujeres que tienen hijos infectados han padecido una enfermedad febril durante la última semana del embarazo. La evolución de la infección enteroviral neonatal está determinada en parte por la presencia o ausencia de anticuerpos maternos específicos contra el serotipo viral infectante adquiridos en forma pasiva.

Pericarditis y miocarditis

La lesión del pericardio por coxsackievirus casi siempre causa afección del miocardio subepicárdico. La miocarditis y pericarditis enterovirales ocurren con más frecuencia en neonatos, adolescentes y adultos. La incidencia en varones es por lo menos del doble que en las mujeres. En niños mayores y adultos la severidad de la mio-pericarditis puede variar desde la afección cardíaca asintomática hasta la enfermedad fulminante con insuficiencia cardíaca intratable y muerte.

En muchos casos una enfermedad de las vías respiratorias superiores precede el inicio de las manifestaciones cardíacas en 1 a 2 semanas. Los síntomas son disnea, dolor torácico, fiebre y malestar. Pueden ocurrir arritmias. Suele existir un frote pericárdico y alteraciones electrocardiográficas. La mayoría de los niños y adultos se recuperan por completo, pero los neonatos con frecuencia tienen enfermedad grave. Las secuelas pueden incluir cardiomiopatía dilatada crónica o pericarditis constrictiva crónica. La mortalidad durante la enfermedad aguda es de 0 a 5 por ciento y generalmente ocurre en pacientes en los que predomina la miocarditis severa sobre la pericarditis. El reposo en cama es apropiado durante la fase aguda de la enfermedad.

Herpangina

La herpangina es causada por el coxsackievirus A. Los niños entre los 3 y los 10 años son los más afectados, la enfermedad comienza en forma súbita con fiebre, vómito, mialgias y cefalea. El ardor faríngeo y el dolor al deglutir preceden la aparición de lesiones papulovesiculares gris-blanco sobre una base eritematosa en el paladar blando, los pilares anteriores, la faringe posterior, el paladar, la úvula, las amígdalas o la lengua. Las lesiones se ulceran y pueden persistir hasta por 1 semana. Los pacientes suelen requerir solo tratamiento sintomático para el ardor faríngeo.

Enfermedad mano-pie-boca

La enfermedad mano-pie-boca (MPB) ocurre principalmente en niños menores de 5 años. Coxsackievirus A16 es el agente causal más común. La enfermedad es muy infecciosa, entre los niños pequeños la tasa de ataque es cercana al 100 por ciento y es común que se afecten varios miembros de la familia. El ardor faríngeo, el rechazo a comer y la fiebre que dura 1 a 2 días suelen indicar la enfermedad. Se encuentran vesículas en la cavidad oral, principalmente en la mucosa y la lengua. Varias pueden coalescer para formar bulas que se ulceran. Ocurren lesiones cutáneas en la mayoría de los pacientes. Las lesiones son más comunes en las manos y los pies y se afectan las superficies extensoras de palmas y plantas. Las lesiones pueden ser también proximales, en las extremidades o los glúteos. Las lesiones cutáneas de la enfermedad MPB son dolorosas y consisten en pápulas mixtas y vesículas claras rodeadas de una región eritematosa. Las lesiones suelen resolverse en una semana.

La enfermedad MPB causada por EV71 en ocasiones se asocia con afección del SNC.

Conjuntivitis hemorrágica aguda

Coxsackievirus A24, EV70 y EV71 son agentes causales de la conjuntivitis hemorrágica aguda (CHA). La infección con EV71 puede causar enfermedad paralítica después de la CHA. A diferencia de la mayoría de los otros enterovirus, la CHA se transmite principalmente por los dedos o fomites directamente al ojo en lugar de por secreciones respiratorias o por la vía fecal-oral. La CHA comienza en forma súbita y alcanza su máximo el primer día. En general se afecta un ojo primero y el otro varias horas después. Los síntomas y signos predominantes son ardor, sensación de cuerpo extraño en el ojo, dolor ocular, fotofobia, visión borrosa, edema de párpados y secreción acuosa del ojo. Sin embargo, el signo más característico es la hemorragia subconjuntival, que ocurre principalmente con la infección con EV70. También puede existir edema conjuntival. En la mayoría de los pacientes aparecen pequeños folículos en la conjuntiva tarsal en 3 a 5 días, así como erosiones corneales o queratitis puntiforme. En algunos casos se presenta fiebre, malestar y cefalea. Los pacientes suelen recuperarse de la enfermedad en 10 días.

Pueden ocurrir complicaciones neurológicas serias (radiculomielopatía lumbar aguda y afección de nervios craneales) 2 a 5 semanas después de la recuperación de la CHA, incluyendo una parálisis motora que es indistinguible de la poliomielitis, excepto porque afecta casi exclusivamente a pacientes mayores de 20 años. Ocurre enfermedad leve con fiebre y síntomas generales 1 a 3 días antes del inicio de las manifestaciones neurológicas. También puede presentarse parálisis hipotónica aguda, arrefléxica, asimétrica y proximal de las extremidades inferiores y dolor en las raíces nerviosas. A continuación ocurre parálisis del nervio facial. En algunos casos la enfermedad afecta también las extremidades superiores.

Posibles asociaciones con otros síndromes

Se han implicado a los coxsackievirus serotipo B como factores precipitantes en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 1 (insulinodependiente) en algunos pacientes en los que el inicio de la enfermedad coincidió con una infección enteroviral.³⁹ De 1983 a 1986 se realizó un estudio serológico sobre el desarrollo de

anticuerpos IgM dirigidos contra 14 serotipos de enterovirus (coxsackievirus B1 a B6 y A9, echovirus 4, 6, 9, 11, 30 y 34 y EV71) en 128 niños con diabetes tipo 1 de reciente diagnóstico y en 120 casos controles.⁴⁰ Los niños de 13 a 18 años con la enfermedad tuvieron más probabilidad que los controles de tener un resultado IgM positivo para nueve de 14 serotipos ($P < 0.05$). Los pacientes de mayor edad demostraron la mayor asociación entre la positividad a enterovirus IgM y la diabetes tipo 1 de reciente inicio, y esta asociación se observó antes en niñas que en niños.⁴⁰

Aunque este estudio de investigación serológica sugiere que la infección enteroviral reciente en niños mayores es permisiva para el desarrollo subsecuente de diabetes tipo 1, los estudios de casos y controles no han establecido que la infección enteroviral per se sea un factor precipitante en el inicio de la diabetes tipo 1. Además, aunque algunas cepas de coxsackievirus B obtenidas de pacientes seleccionados con diabetes tipo 1 han inducido diabetes en ratones, los estudios de casos y controles no han definido una asociación consistente entre la exposición al virus coxsackie B y el desarrollo subsecuente de diabetes mellitus.³⁹

DIAGNOSTICO

El cultivo celular es el método estándar para diagnosticar infecciones por enterovirus. Debido a que no existe un sistema de cultivo celular único adecuado para obtener todos los enterovirus, por lo general se emplea una combinación de por lo menos tres líneas celulares.⁴¹ Sin embargo, las técnicas específicas para aislar el virus para diagnóstico enteroviral siguen siendo complejas para el personal de laboratorio y el retraso en el tiempo de entrega de las muestras, el manejo inadecuado de las muestras de cultivo (por lo general heces, frotis rectal o exudado faríngeo) o la elección subóptima de la muestra (i.e., heces o LCR) puede evitar la confirmación rápida de una posible infección enteroviral. Hasta el momento, el método más confiable para identificar coxsackievirus A consiste en inoculación en ratones. El aumento de cuatro veces en el título de anticuerpos neutralizantes ayuda también al diagnóstico.

Las nuevas técnicas diagnósticas incluyen sondas complementarias de ADN y RCP. Por ejemplo, las sondas para coxsackievirus B3 derivan de una secuencia de 4,300 pares de bases que representa el extremo 3' del ARN viral y que se conserva en todas las cepas de enterovirus.⁴² Estas sondas identifican el ARN viral en los cultivos celulares infectados por hibridización en manchas y pueden ser útiles para identificar las secuencias enterovirales en muestras de tejidos humanos, como biopsia endomiocárdica obtenida de pacientes con miocarditis aguda o cardiomiopatía dilatada.^{42,43}

En pacientes con meningitis, los estudios de RCP son consistentemente más sensibles que los cultivos.^{44,45} La prueba de RCP para enterovirus disponible en el comercio, Amplicor, ha sido comparada con la técnica de cultivo estándar.⁴⁶ El estudio Amplicor incluye la incorporación de uracilo N-glicosilasa, una transcripción inversa de un paso y RCP, con un sistema colorimétrico adaptado. En un estudio, la prueba de RCP Amplicor fue positiva para ARN de enterovirus en 13 (52 por ciento) de 25 muestras de cultivo de LCR negativo. La prueba Amplicor, que tarda alrededor de 5 horas, fue más sensible (66 por ciento) para detectar la meningitis por enterovirus en niños que la técnica estándar de cultivo (34 por

ciento) y representa un adelanto diagnóstico importante para la identificación exacta del enterovirus en los casos de meningitis aséptica.⁴⁶

En un estudio prospectivo, se evaluó la utilidad de las pruebas de RCP para ARN de enterovirus derivado de muestras de orina, que casi siempre puede obtenerse de lactantes graves, como una forma de diagnosticar infección por enterovirus en lactantes y niños pequeños con meningitis aséptica.⁴⁷ La sensibilidad de la prueba de RCP fue de 35 a 65 por ciento, dependiendo de la edad del niño y el tiempo de almacenamiento de la orina, la especificidad fue de 70 a 90 por ciento.⁴⁷

Las técnicas de RCP anidadadas, que emplean cebadores específicos derivados de regiones 5' no traducidas y de consenso del genoma del enterovirus han demostrado ser muy sensibles y permitir un diagnóstico rápido de infección por enterovirus.⁴⁸ El método de RCP anidado es específico para la detección del enterovirus y genera una banda de 297 pares de bases que permite un mayor análisis de restricción para la identificación de los diferentes serotipos.

Las pruebas de RCP competitivas, con cebadores derivados de las regiones que codifican la proteína de la cápside VP2 seguidas por análisis de secuencia, proporcionan detección exacta y permiten la cuantificación del ARN enteroviral en muestras clínicas.⁴⁹ Esta técnica de RCP competitiva puede producir una secuencia de información más precisa y detallada, que se requiere para las investigaciones epidemiológicas de los brotes de enterovirus y puede proporcionar un medio de vigilar la respuesta en forma exacta a un tratamiento específico al demostrar reducción de la carga enteroviral en muestras clínicas seleccionadas.

TRATAMIENTO

Por lo general no se requiere tratamiento específico para la mayoría de las infecciones enterovirales porque son benignas y autolimitadas. En ciertas poblaciones inmunosuprimidas de alto riesgo, que son susceptibles a manifestaciones más severas, el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (Ig IV) ha dado resultados variables.⁵⁰ Los pacientes con agamaglobulinemia ligada al X presentan remisión clínica de los síndromes enterovirales, como meningoencefalitis, cuando se tratan con un esquema de Ig IV. En algunos pacientes con meningitis enteroviral refractaria a Ig IV, la administración intraventricular de inmunoglobulina ha causado mejoría clínica y esterilización de los cultivos en LCR.⁵¹ Sin embargo, la RCP demostró que a pesar de cultivos negativos seriados en LCR, la infección enteroviral persistió en un paciente con agamaglobulinemia ligada al X que recibía tratamiento de mantenimiento con inmunoglobulina intravenosa e intraventricular.⁵² Tres pacientes con agamaglobulinemia primaria y enfermedad cerebral crónica, manifestada por disfunción cognitiva progresiva, pérdida de la memoria reciente, ataxia y crisis convulsivas, que fueron tratados con Ig IV por tiempo prolongado, demostraron ARN enteroviral positivo por prueba de RCP en las muestras de LCR. Los tres pacientes tenían cultivos virales repetidamente negativos en el LCR.⁵³

PREVENCIÓN

Inmunoglobulina intravenosa

El papel de la inmunoglobulina (Ig) IV en neonatos con sospecha de infección enteroviral no se ha estudiado por completo. Se realizó un estudio prospectivo en neonatos con síndromes clínicos de meningitis aséptica, hepatitis, miocarditis o datos sugestivos de infección enteroviral.⁵⁴ Se incluyeron 20 neonatos, 16 tuvieron infección enteroviral confirmada (nueve del grupo tratado con Ig IV y siete del grupo control) y cuatro pacientes no tuvieron infección por enterovirus. Los cultivos neonatales seriados demostraron que 8 (50 por ciento) de los 16 neonatos tenían viremia y 7 (44 por ciento) viruria durante algún momento del periodo de estudio. La viremia neonatal se asoció con inicio de la enfermedad en los primeros 5 días de vida, títulos bajos iniciales de neutralización en suero y la presencia de serotipos ecovirus. La administración aleatoria de Ig IV (750 mg/kg) a nueve neonatos aumentó ligeramente los títulos de neutralización en suero, pero no redujo la incidencia de viremia al comparar con los controles. Sin embargo, quienes recibieron Ig IV que tuviera neutralización de $> 1:800$ para las cepas virales del paciente tuvieron títulos de neutralización en suero más altos y eliminación más rápida de la viremia. Se justifica realizar estudios controlados extensos que evalúen el tratamiento con Ig IV para la infección neonatal enteroviral, realizados con lotes de Ig seleccionados por sus títulos altos contra los serotipos enterovirales circulantes o especialmente virulentos.⁵⁴

A la fecha no se han realizado estudios sobre el valor profiláctico de la Ig IV en receptores de trasplante con riesgo de complicaciones, poco frecuentes pero potencialmente severas, de infección enteroviral. Los pacientes que se preparan para recibir un trasplante y que se sospecha que tienen infección enteroviral o que tienen cultivos con enterovirus probablemente no deban someterse al procedimiento hasta que el microorganismo se haya eliminado.

Agentes antivirales

No se ha estudiado aún al agente antiviral ribavirina, que ha demostrado tener actividad in vitro contra enterovirus, durante las epidemias de la enfermedad enteroviral para determinar su potencial terapéutico.⁵⁵

El agente WIN 54954, un miembro de una clase de amplio espectro de compuestos antipicornavirus, que se ha demostrado inhibe el proceso viral temprano asociado a la fijación y pérdida de la cubierta, actúa en forma indirecta al inhibir la fijación del enterovirus a su receptor celular al inducir un cambio en la conformación de la proteína de la cápside VP1.^{56,57} Además de poseer una biodisponibilidad oral adecuada, el compuesto WIN tuvo un espectro de actividad amplio contra enterovirus seleccionados en un modelo murino. Después de la agresión intranasal con coxsackievirus A21 en varones adultos sanos voluntarios (un modelo experimental de infección de las vías respiratorias con enterovirus), la administración de WIN 54954 redujo la tasa de ataque clínico y el desprendimiento viral, al comparar con placebo.⁵⁸

El SCH 38057, una molécula hidrosoluble que se fija a la cápside de los picornavirus, es activo contra algunos enterovirus.⁵⁹ La administración de SCH 38057 a ratones inoculados con coxsackievirus B3 o echovirus 9 protegió a estos animales de una infección letal. A diferencia del compuesto WIN, que interfiere con la fijación y unión viral temprana a los receptores celulares, se piensa que SCH 38057 inhibe la infección enteroviral al interferir con una fase tardía de la replicación del ciclo celular.⁵⁹

Se ha logrado la inhibición in vitro de varios enterovirus asociados a conjuntivitis hemorrágica aguda por medio de compuestos de benzimidazol.⁶⁰ El enviroxime y el viroxime, dos agentes derivados de la clase benzimidazol, demostraron actividad in vitro contra la infección por EV70 y coxsackievirus A24 de células conjuntivales y laríngeas en cultivo. El mecanismo de la actividad antiviral no se ha definido aún. Los resultados preliminares indican que los benzimidazoles inhiben a los virus de la CHA, especialmente EV70 y coxsackievirus A24, in vitro, en concentraciones que no son citotóxicas y sugieren que estos agentes merecen mayor estudio como posibles agentes terapéuticos potenciales para los síndromes clínicos de CHA.⁶⁰

Bibliografía

1. Kapikian AZ, Kim HW, Wyatt RG, et al: Human reovirus-like agent as the major pathogen associated with winter gastroenteritis in hospitalized infants and children. N Engl J Med 294:965, 1976 [PMID 176586]
2. Ansari SA, Springthorpe VS, Sattar AS: Survival and vehicular spread of human rotaviruses: possible relation to seasonality of outbreaks. Rev Infect Dis 13:448, 1991 [PMID 1866549]
3. Gilger MA, Matson DO, Conner ME, et al: Extraintestinal rotavirus infections in children with immunodeficiency. J Pediatr 120:912, 1992 [PMID 1317419]
4. Capitanio MA, Greenberg SB: Pneumatosis intestinalis in two infants with rotavirus gastroenteritis. Pediatr Radiol 21:361, 1991 [PMID 1891264]
5. Dennehy PH, Gauntlett DR, Spangenberg SE: Choice of reference assay for the detection of rotavirus in fecal specimens: electron microscopy versus enzyme immunoassay. J Clin Microbiol 28:1280, 1990 [PMID 2166080]
6. Sethabutr O, Hanchalay S, Lexomboon U, et al: Typing of human group A rotavirus with alkaline phosphatase-labeled oligonucleotide probes. J Med Virol 37:192, 1992 [PMID 1331307]
7. Sellwood J, Shore J, Read S, et al: The use of reverse transcriptase-polymerase chain reaction to investigate environmental samples for presence of enteroviruses. Commun Dis Public Health 1:58, 1998 [PMID 9718844]

8. Isolauri E, Juntunen M, Rautanen T, et al: A human *Lactobacillus* strain (*Lactobacillus casei* sp strain GG) promotes recovery from acute diarrhea in children. *Pediatrics* 88:90, 1991
9. Soriano-Brucher H, Avendano P, O'Ryan M, et al: Bismuth subsalicylate in the treatment of acute diarrhea in children: a clinical study. *Pediatrics* 87:18, 1991
10. Ylitalo S, Uhari M, Rasi S, et al: Rotaviral antibodies in the treatment of acute rotaviral gastroenteritis. *Acta Paediatr* 87:264, 1998
11. Supeerti F, Amcic C, Tinari A, et al: Inhibition of rotavirus replication by prostaglandin A: evidence for a block of virus maturation. *J Infect Dis* 178:564, 1998
12. Perez-Schael I, Guntinas MJ, Perez M, et al: Efficacy of the rhesus rotavirus-based quadrivalent vaccine in infants and young children in Venezuela. *N Engl J Med* 337:1181, 1997 [PMID 9337376]
13. Santosham M, Moulton LH, Reid R, et al: Efficacy and safety of high-dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccine in Native American populations. *J Paediatr* 131:632, 1997 [PMID 9386673]
14. Joensuu J, Koskenniemi E, Pang XL, et al: Randomised placebo-controlled trial of rhesus-human reassortant rotavirus vaccine for prevention of severe rotavirus gastroenteritis. *Lancet* 350:1205, 1997 [PMID 9652561]
15. Joensuu J, Koskenniemi E, Vesikari T: Symptoms associated with rhesus-human reassortant rotavirus vaccine in infants. *Paediatr Infect Dis* 17:334, 1998
16. Ebina T, Ohta M, Kanamaru Y, et al: Passive immunizations of suckling mice and infants with bovine colostrum containing antibodies to human rotavirus. *J Med Virol* 38: 117, 1992 [PMID 1334126]
17. Dolin R, Blacklow NR, DuPont H, et al: Biological properties of Norwalk agent of acute infectious nonbacterial gastroenteritis (36508). *Proc Soc Exp Biol Med* 140:578, 1972 [PMID 4624851]
18. Lambden PR, Caul EO, Ashley CR, et al: Sequence and genome organization of a human small round-structured (Norwalk-like) virus. *Science* 259:516, 1993 [PMID 8380940]
19. Kapikian A: Viral gastroenteritis. *JAMA* 269:627, 1993
20. Grohmann GS, Glass RI, Pereira HG, et al: Enteric viruses and diarrhea in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 329:14, 1993 [PMID 8099429]
21. Wanke CA, Guerrant RL: Viral hepatitis and gastroenteritis transmitted by shellfish and water. *Infect Dis Clin North Am* 1:649, 1987 [PMID 2848882]

22. Herrmann JE, Taylor DN, Echeverria P, et al: Astroviruses as a cause of gastroenteritis in children. *N Engl J Med* 324:1757, 1991 [PMID 1645459]
23. Cubitt WD: Human, small round structured viruses, caliciviruses and astroviruses. *Baillieres Clin Gastroenterol* 4:643, 1990
24. Hyams KC, Malone JD, Kapikian AZ, et al: Norwalk virus infection among Desert Storm troops (letter). *J Infect Dis* 167:986, 1993 [PMID 8383727]
25. Dolin R, Treanor JJ, Madore HP: Novel agents of viral enteritis in humans. *J Infect Dis* 155:365, 1987 [PMID 3027199]
26. Moe CL, Allen JR, Monroe SS, et al: Detection of astrovirus in pediatric stool samples by immunoassay and RNA probe. *J Clin Microbiol* 29:2390, 1991 [PMID 1774241]
27. DeLeon R, Matsui SM, Baric RS, et al: Detection of Norwalk virus in stool specimens by reverse transcriptase-polymerase chain reaction and nonradioactive oligoprobes. *J Clin Microbiol* 30:3151, 1992
28. Traore O, Arnal C, Mignotte B: Reverse transcriptase PCR detection of astrovirus, hepatitis A virus, and poliovirus in experimentally contaminated mussels: comparison of several extraction and concentration methods. *Appl Environ Microbiol* 64:3118, 1998 [PMID 9687488]
29. Brinker JP, Blacklow NR, Estes MK, et al: Detection of Norwalk virus and other genogroup 1 human caliciviruses by a monoclonal antibody, recombinant-antigen-based immunoglobulin M capture enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 36:1964, 1998
30. Superti F, Seganti L, Orsi N, et al: In vitro effect of synthetic flavanoids on astrovirus infection. *Antiviral Res* 13:201, 1990 [PMID 2116755]
31. Progress toward poliomyelitis eradication—African region, 1997. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 47:235, 1998
32. Nonpolio enterovirus surveillance—United States, 1993–1996. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 46:748, 1997
33. Huttunen P, Heino J, Hyypia T: Echovirus 1 replication, not only virus binding to its receptor, VLA-2, is required for the induction of cellular immediate-early genes. *J Virol* 71:4176, 1997 [PMID 9094704]
34. Hammer SM, Connolly KJ: Viral aseptic meningitis in the United States: clinical features, viral etiologies, and differential diagnosis. *Curr Clin Top Infect Dis* 12:1, 1992 [PMID 1642795]

35. Galama JMD, deLeeuw N, Wittebol S, et al: Prolonged enteroviral infection in a patient who developed pericarditis and heart failure after bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 22:1004, 1996
36. Biggs DD, Toorkey BC, Carrigan DR, et al: Disseminated echovirus infection complicating bone marrow transplantation. *Am J Med* 88:421, 1990 [PMID 2183602]
37. Rice SK, Heinl RE, Thornton LL, et al: Clinical characteristics, management strategies, and cost implications of a statewide outbreak of enteroviral meningitis. *Clin Infect Dis* 20:931, 1995 [PMID 7795097]
38. Rotbart HA: Enteroviral infections of the central nervous system. *Clin Infect Dis* 20:971, 1995
39. Barrett-Connor E: Is insulin dependent diabetes mellitus caused by coxsackievirus B infection? A review of the epidemiologic evidence. *Rev Infect Dis* 7:207, 1985
40. Helfand RF, Gary HE, Freeman CY, et al: Serologic evidence of an association between enterovirus and the onset of type 1 diabetes mellitus. *J Infect Dis* 172:1206, 1995 [PMID 7594655]
41. CHonmaitree T, Ford C, Sanders C, et al: Comparison of cell cultures for rapid isolation of enteroviruses. *J Clin Microbiol* 26:2576, 1988 [PMID 2852672]
42. Hyypia T, Stalhandske P, Vainionpaa R, et al: Detection of enteroviruses by spot hybridization. *J Clin Microbiol* 19:436, 1984 [PMID 6325492]
43. Andreoletti L, Wattré P, Decoene C, et al: Detection of enterovirus-specific RNA sequences in explanted myocardium biopsy specimens from patients with dilated or ischemic cardiomyopathy. *Clin Infect Dis* 21:1315, 1995 [PMID 8589166]
44. Rotbart HA: Diagnosis of enteroviral meningitis with the polymerase chain reaction. *J Pediatr* 117:85, 1990
45. Ahmed A, Brito F, Goto C, et al: Clinical utility of the polymerase chain reaction diagnosis of enteroviral meningitis in infancy. *J Pediatr* 131:393, 1997 [PMID 9329415]
46. Yerly S, Gervais A, Simonet V, et al: Rapid and sensitive detection of enteroviruses in specimens from patients with aseptic meningitis. *J Clin Microbiol* 34:199, 1996 [PMID 8748304]
47. Neilsen LP, Modlin JF, Rotbart HA: Detection of enteroviruses by polymerase chain reaction in urine samples of patients with aseptic meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 15:625, 1996
48. Kuan MK: Detection and rapid differentiation of human enteroviruses following genomic amplification. *J Clin Microbiol* 35:2598, 1997

49. Arola A, Santti J, Ruuskanen O, et al: Identification of enteroviruses in clinical specimens by competitive PCR followed by genetic typing using sequence analysis. *J Clin Microbiol* 34:313, 1996 [PMID 8789006]
50. McKinney RE Jr, Katz SL, Wilfert CM: CHronic enteroviral meningoencephalitis in agammaglobulinemic patients. *Rev Infect Dis* 9:334, 1987 [PMID 3296100]
51. Dwyer JM, Erlendsson K: Intraventricular gamma-globulin for the management of enterovirus encephalitis. *Pediatr Infect Dis J* 7(suppl):S30, 1988 [PMID 2456508]
52. Rotbart HA, Kinsella JP, Wasserman RL: Persistent enterovirus infection in culture-negative meningoencephalitis: demonstration by enzymatic RNA amplification. *J Infect Dis* 161:787, 1990 [PMID 2319170]
53. Webster ADB, Rotbart HA, Warner T, et al: Diagnosis of enterovirus brain disease in hypogammaglobulinemic patients by polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis* 17:657, 1993
54. Abzug MJ, Keyserling HL, Lee ML, et al: Neonatal enterovirus infection: virology, serology, and effects of intravenous immune globulin. *Clin Infect Dis* 20:1201, 1995 [PMID 7620000]
55. Gilbert BE, Knight V: Biochemistry and clinical applications of ribavirin. *Antimicrob Agents Chemother* 33:2069, 1989
56. Woods MG, Diana GD, Rogge MC, et al: In vitro and in vivo activities of WIN 54954, a new broad spectrum antipicornavirus drug. *Antimicrob Agents Chemother* 33:2069, 1989 [PMID 2559655]
57. See DM, Tilles JG: WIN 54954 treatment of mice infected with a diabetogenic strain of group B coxsackievirus. *Antimicrob Agents Chemother* 37:1593, 1993 [PMID 8215268]
58. Shiff GM, Sherwood JR, Young ED, et al: Prophylactic efficiency of WIN 54954 in prevention of experimental human coxsackievirus A21 infection and illness (abstr). 5th International Conference on Antiviral Research. Vancouver, Canada, 1992
59. Rozhon E, Cox S, Buontempo P, et al: SCH 38057: a picornavirus capsid-binding molecule with antiviral activity after the initial stage of viral uncoating. *Antiviral Res* 21:15, 1993 [PMID 8391247]
60. Langford MP, Ball WA, Ganley JP: Inhibition of the enteroviruses that cause acute hemorrhagic conjunctivitis (AHC) by benzimidazoles: enviroxime (LY 122772) and envirodone (LY 127123). *Antiviral Res* 27:377, 1995