



UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE MEDICINA



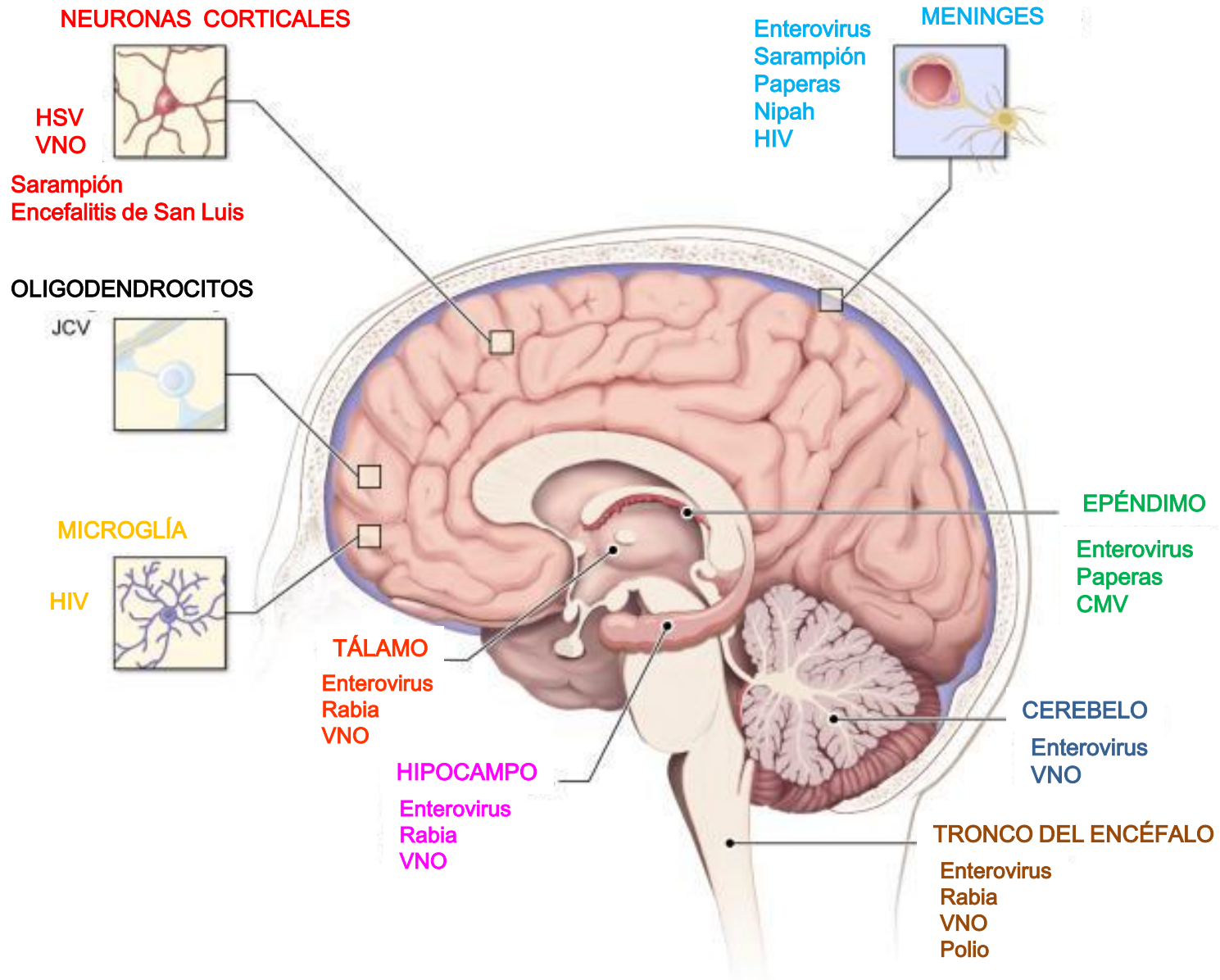
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA, PARASITOLOGÍA E INMUNOLOGÍA
Cátedra I

Microbiología II

VIRUS PRODUCTORES DE INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

OBJETIVOS

- Conocer los principales agentes virales asociados a infecciones del SNC, re-examinando los mecanismos patogénicos asociados
- Comprender el diagnóstico, la epidemiología y la profilaxis de dichas infecciones, basados en su patogénesis.



ENCEFALITIS

- INFLAMACIÓN DEL TEJIDO ENCEFÁLICO.
- FIEBRE.
- CEFALEAS.
- ESTUPOR.
- EXCITABILIDAD.
- CONVULSIONES.
- PÉRDIDA DE LA CONCIENCIA.

ENCEFALITIS VIRALES AGUDAS I

CAUSAS MÁS FRECUENTES:

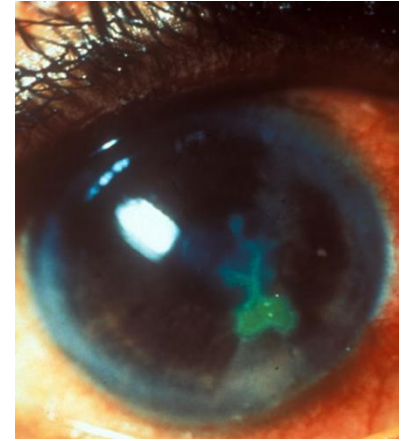
- ✓ VIRUS HERPES SIMPLEX-1 (HSV-1)
- ✓ VIRUS VARICELA-ZÓSTER
- ✓ VIRUS DEL NILO OCCIDENTAL (*West Nile virus*, WNV)
- VIRUS DE LA ENCEFALITIS DE SAN LUIS
- VIRUS EPSTEIN-BARR
- VIRUS HERPES HUMANO-6 (HHV-6)

Herpes simplex-1 (HSV-1): infección persistente latente



VESÍCULAS EN PIEL Y MUCOSAS

- ✓ Familia *Herpesviridae*
- ✓ Subfamilia *Alfaherpesviridae*
- ✓ Genoma a DNA

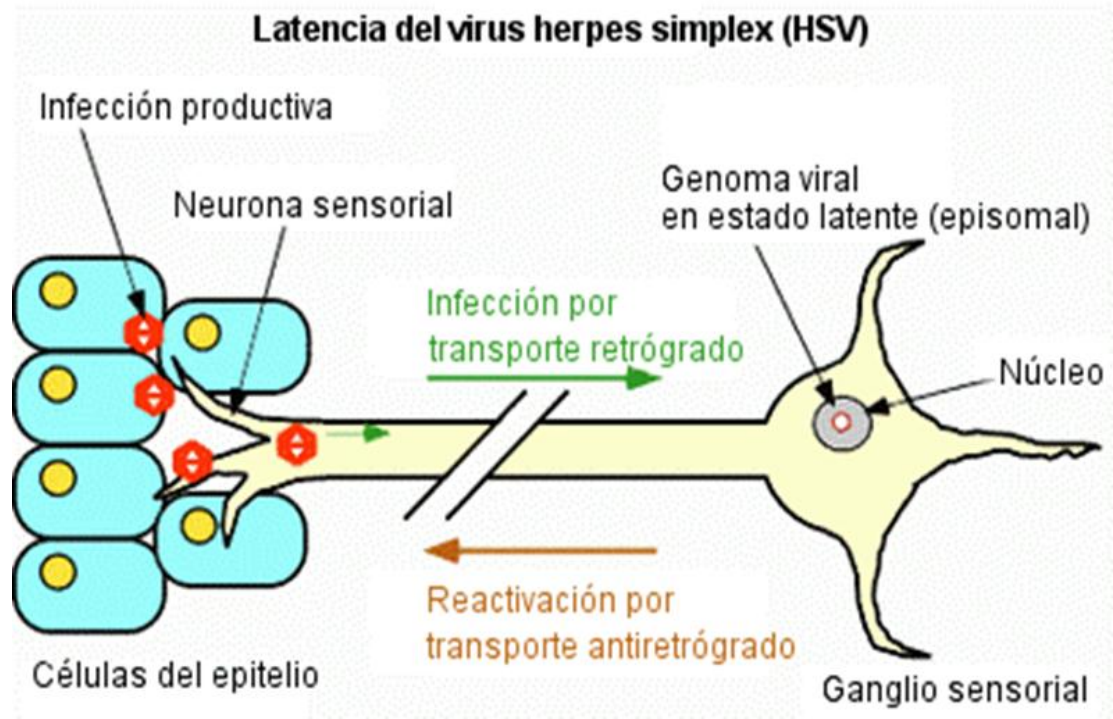
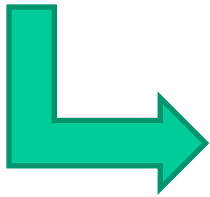


QUERATOCONJUNTIVITIS

67%
de la población mundial
menor de 50 años
3.700 millones
de personas

140 millones
de personas de 15-49 años
sufren
herpes genital

Puerta de entrada:
Epitelio
Contacto directo
con piel o
mucosas o a
través de fómites



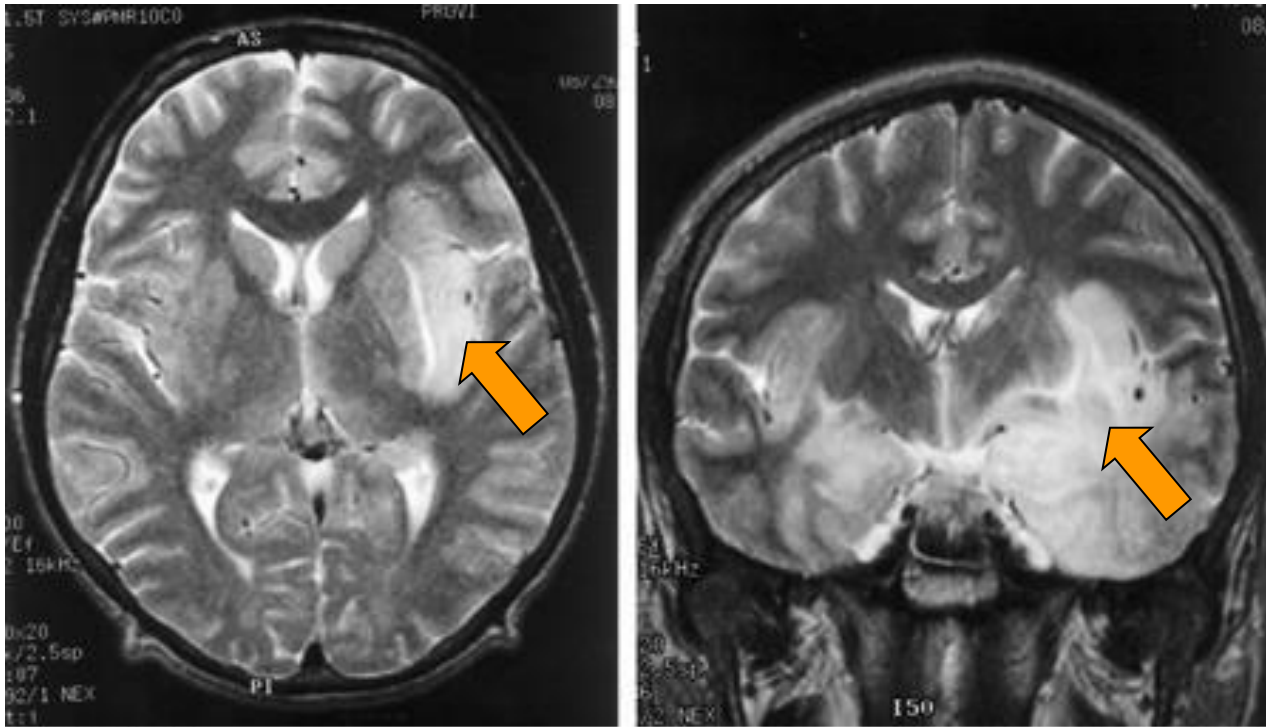
Transporte al SNC



HALLAZGOS NEUROPATOLÓGICOS

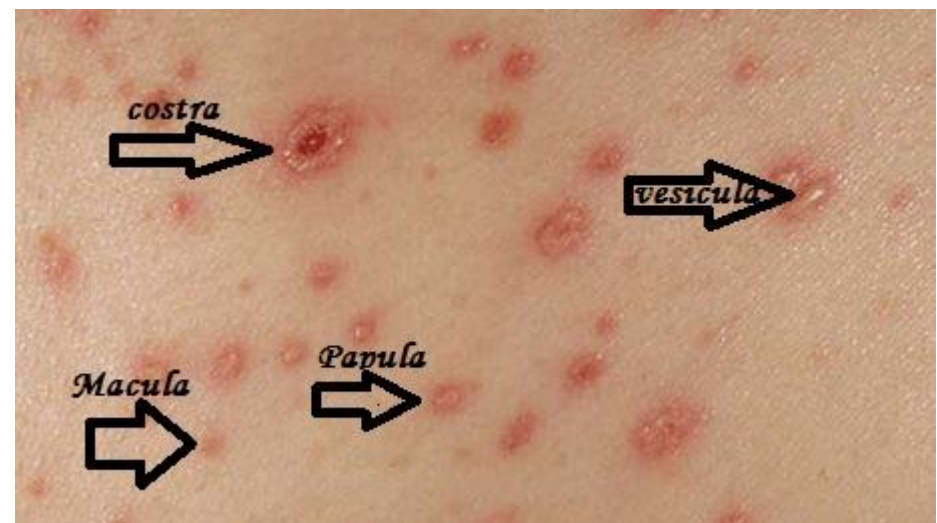
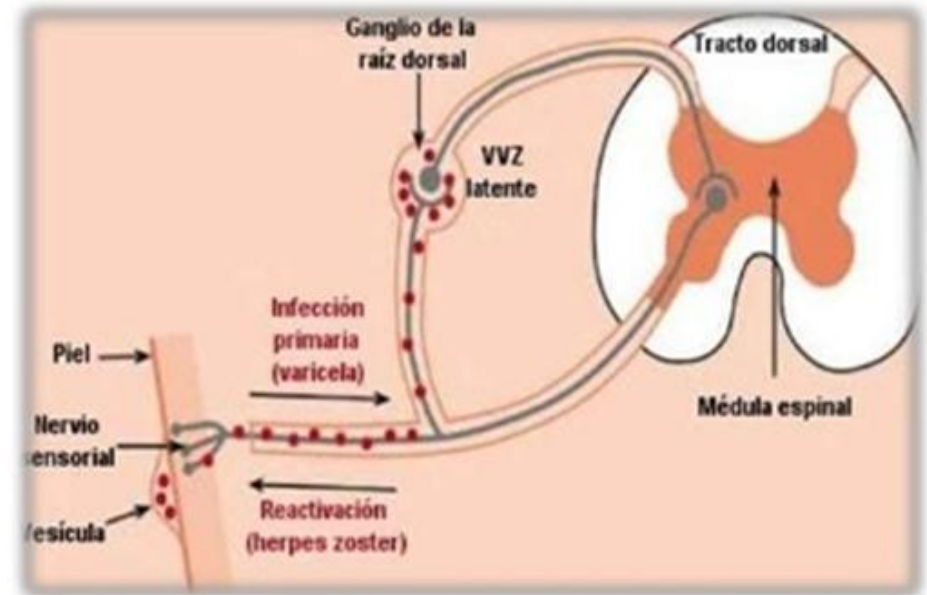
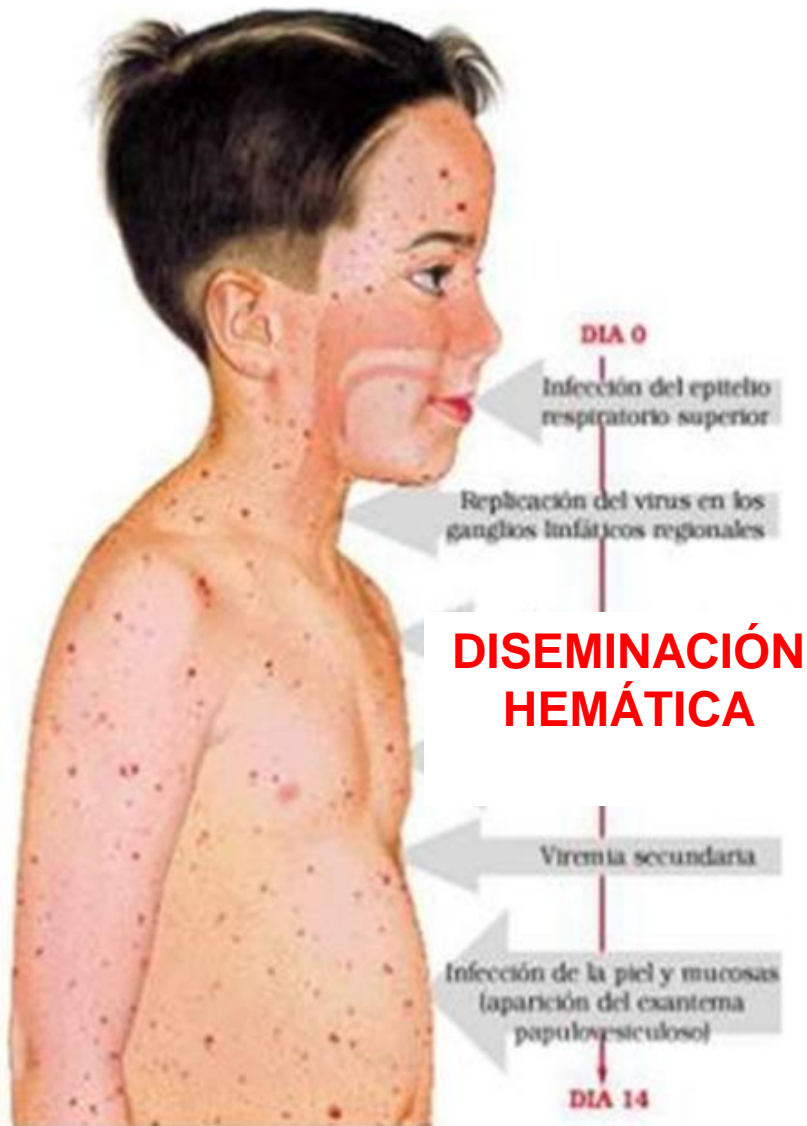
- Infiltrado inflamatorio
- Neuronas infectadas
- Fagocitosis de las neuronas infectadas, por parte de la microglia

ENCEFALITIS HERPÉTICA

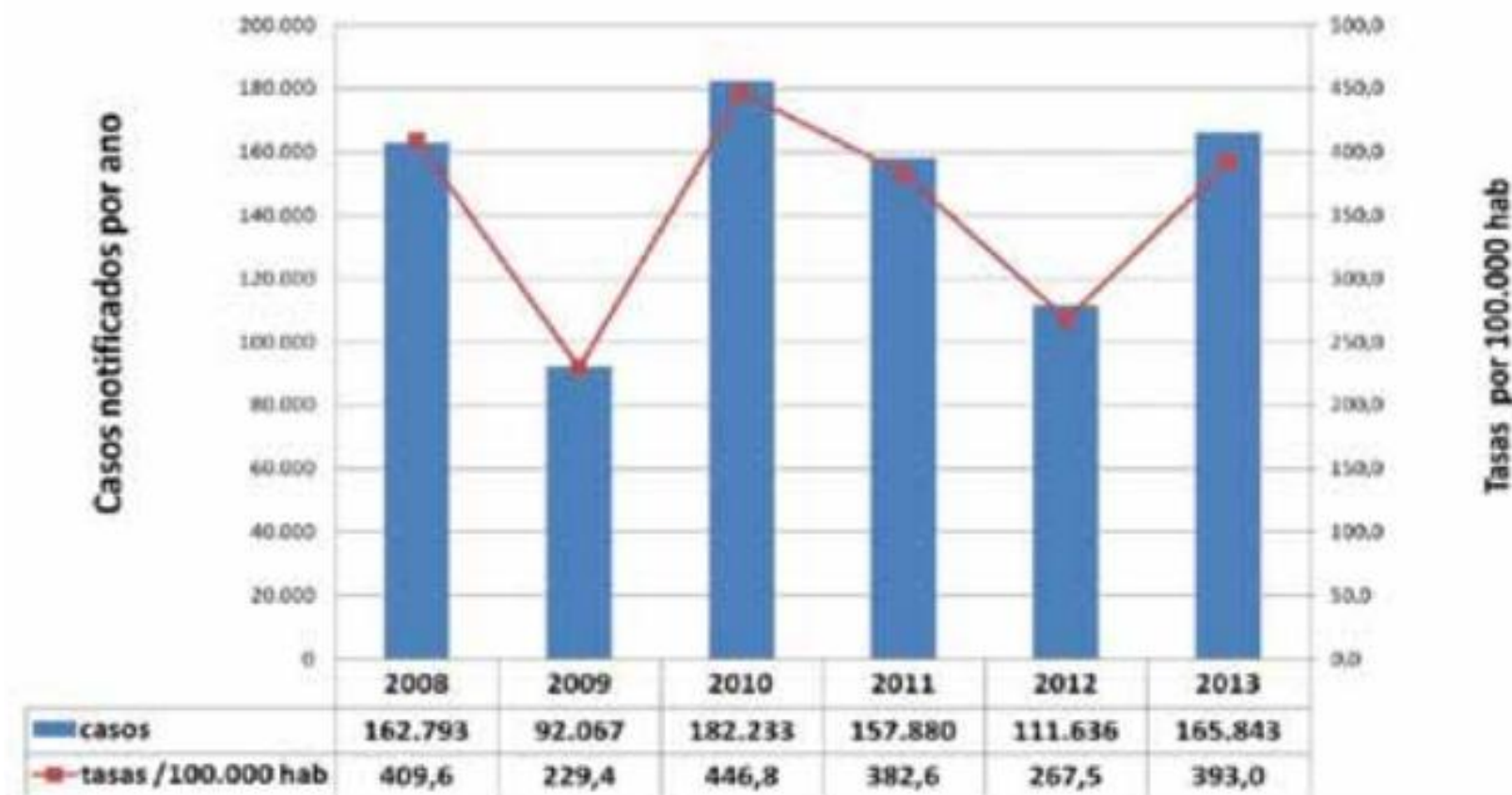


90% está causada por HSV-1- Grave y con alta mortalidad

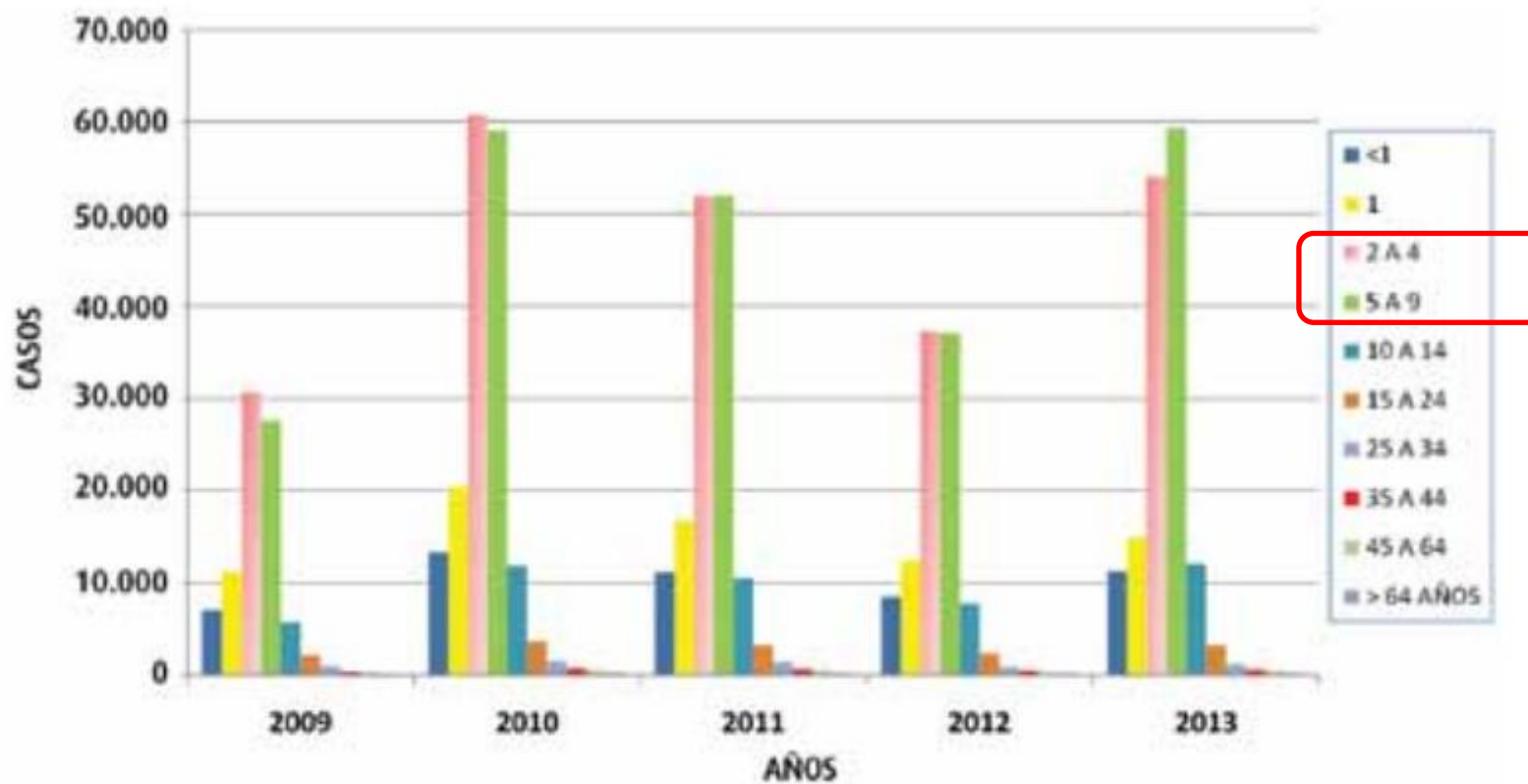
Virus Varicela-zóster (VZV): infección persistente latente



Casos notificados y tasas de varicela. Argentina 2008-2013



Casos notificados según grupo etario. Argentina 2009-2013



Virus Varicela-zóster (VZV): infección persistente latente

PRIMO-INFECCIÓN



EXANTEMA

15 %

**DISEMINACIÓN
NEURAL**

REACTIVACIÓN



ZÓSTER



COMPLICACIONES DE LA INFECCIÓN CON VZV

CUTÁNEAS
CELULITIS

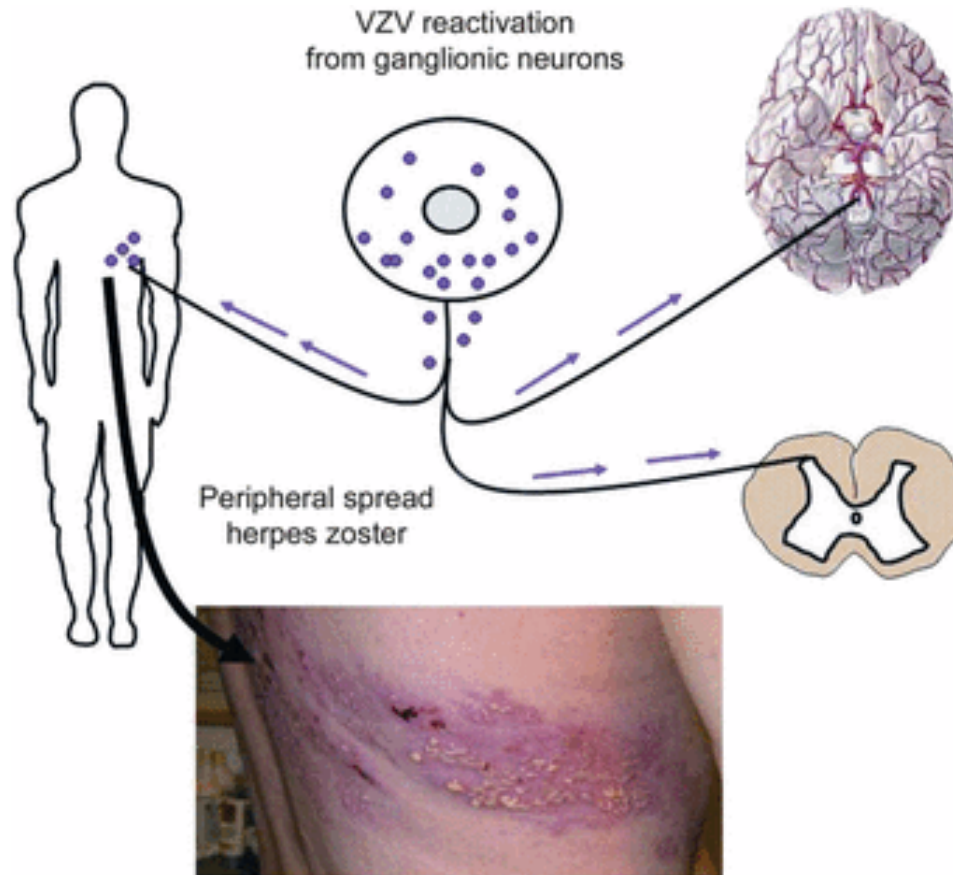
VISCERALES
complicaciones
hematológicas

neumonía

NEUROLÓGICAS

ENCEFALITIS
(5-20% mortalidad)
MENINGITIS

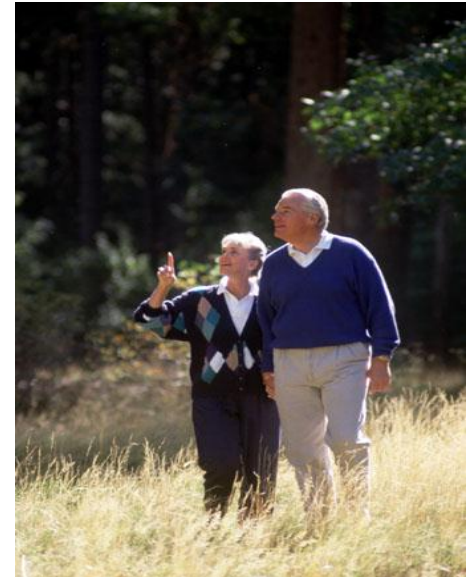
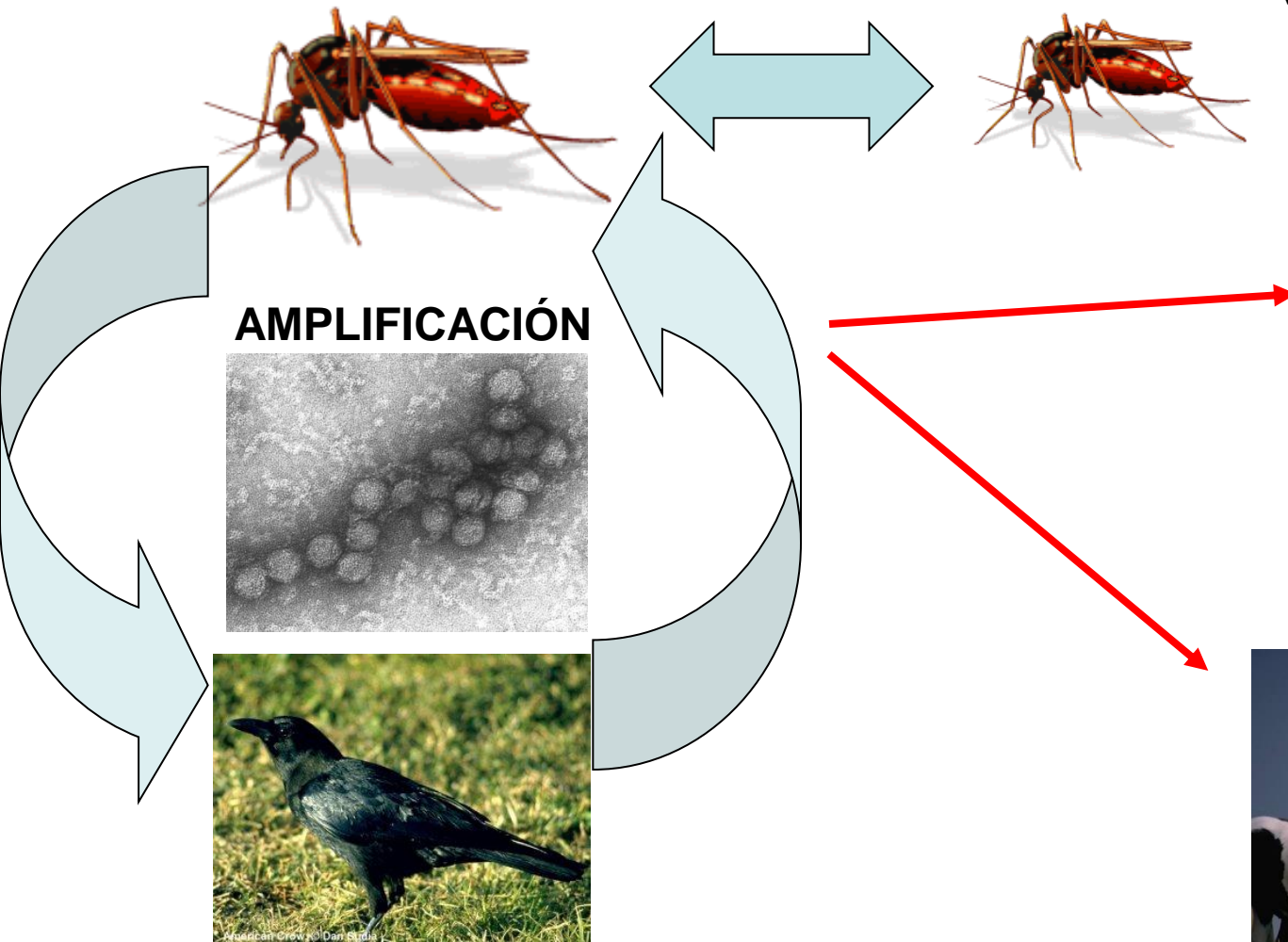
MIELITIS



REACTIVACIÓN
ZÓSTER

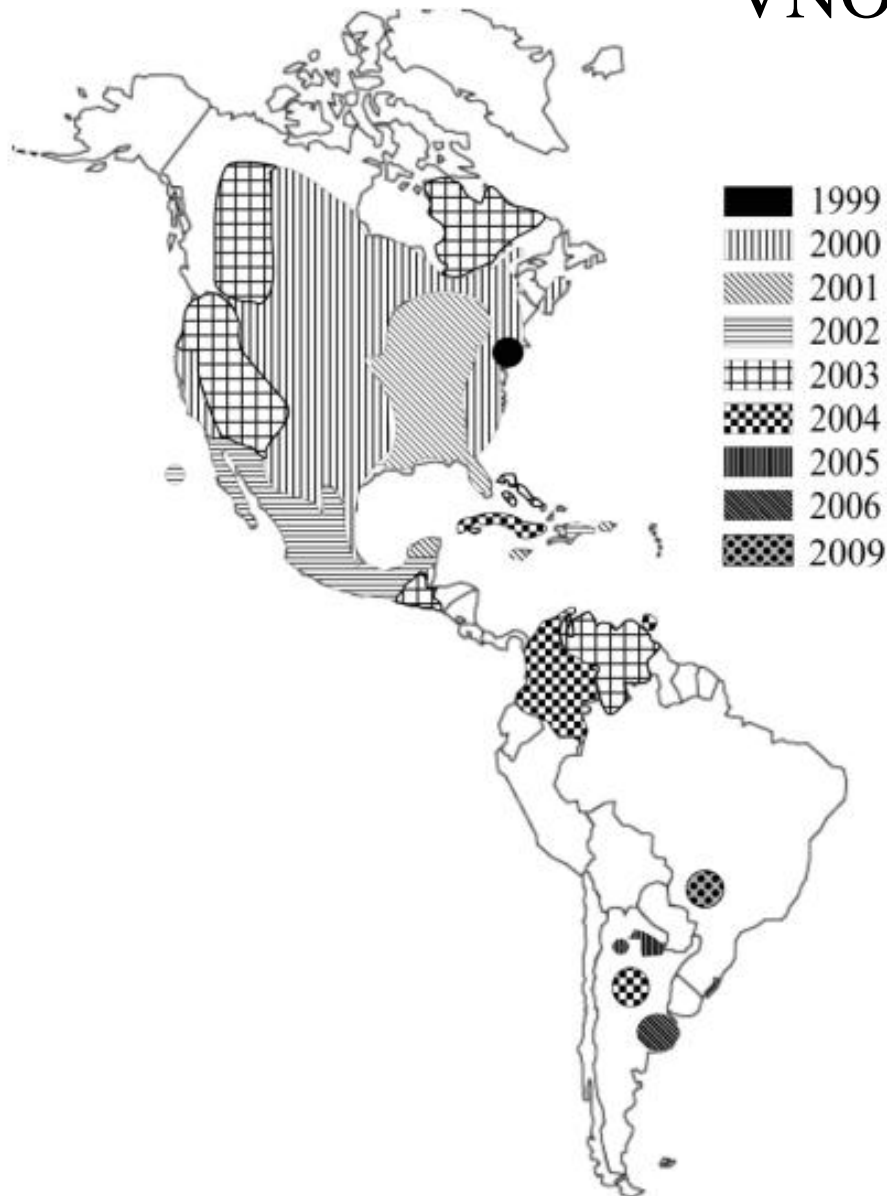
Virus del Nilo Occidental

- ✓ Familia *Flaviviridae*
- ✓ Género *Flavivirus*
- ✓ Genoma a RNA



La distribución es dependiente de la migración de aves
Es endemo-epidémica con mortalidad variable

VNO en América



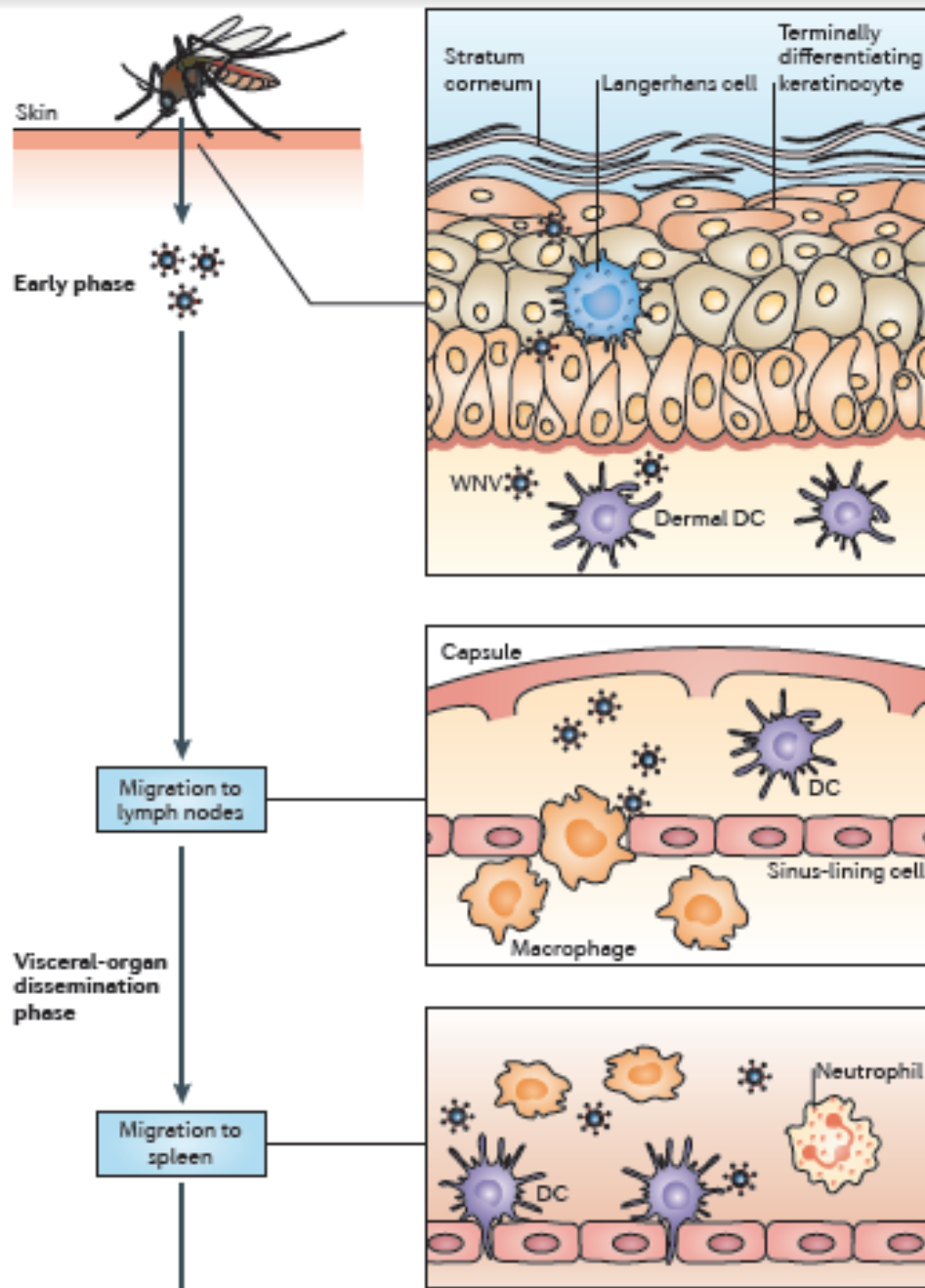
1999-Nueva York
Casos fundadores en América



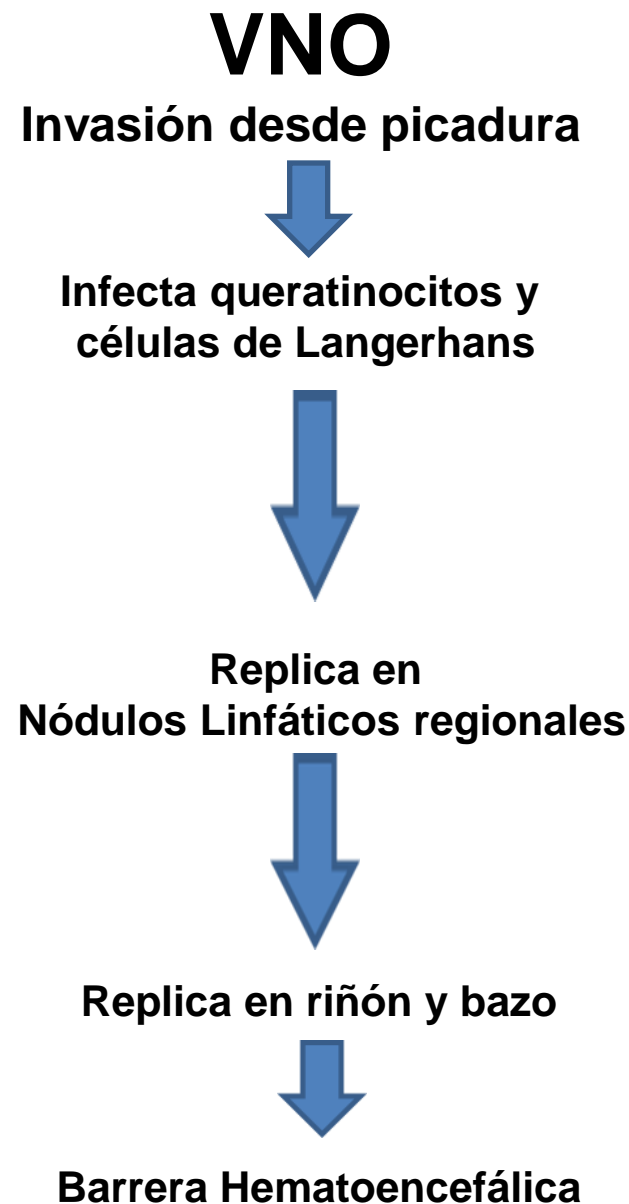
2004-Argentina
VNO en aves silvestres



2005-Argentina
VNO en ganado equino

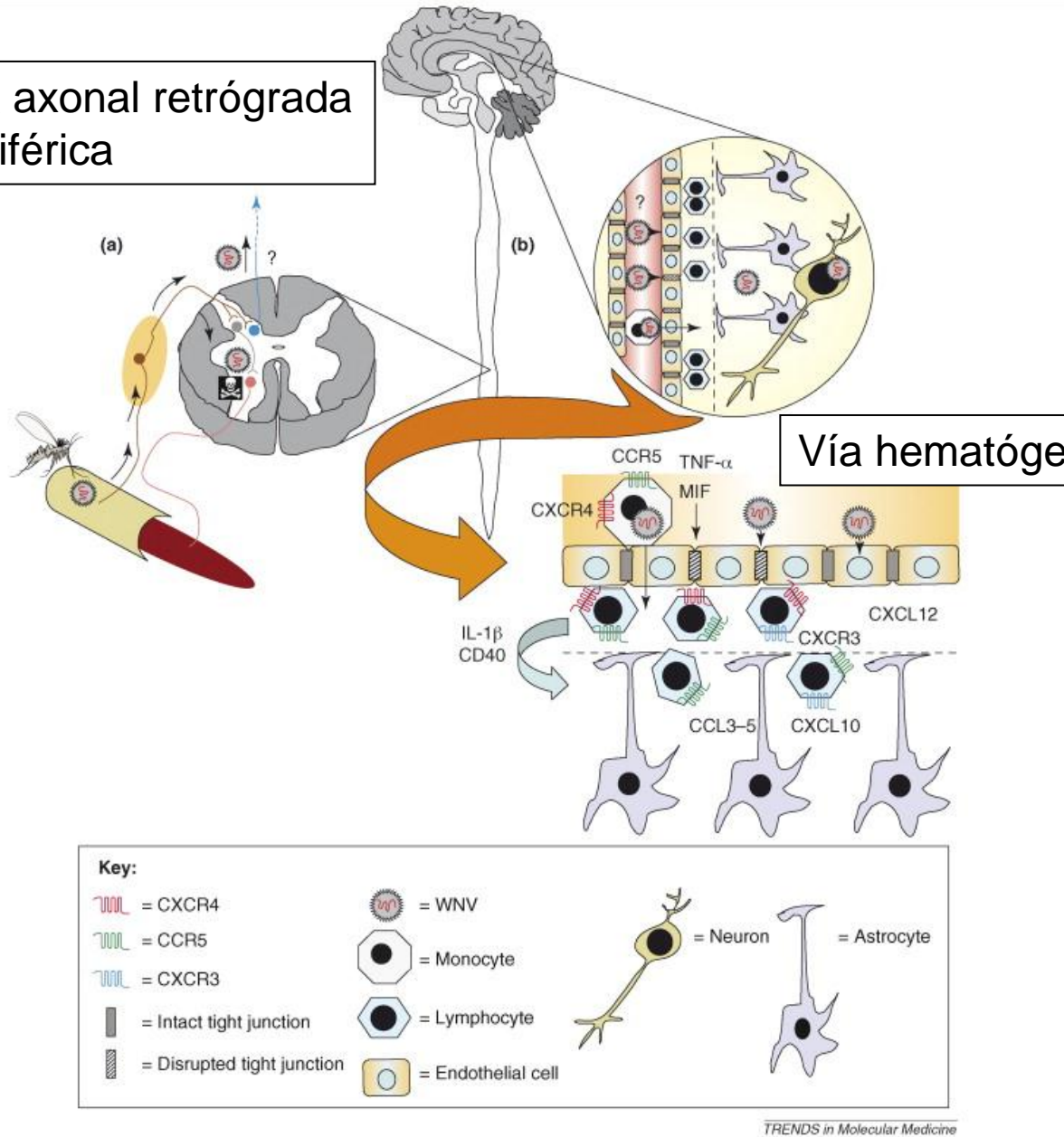


DISEMINACIÓN HEMÁTICA



Mecanismos propuestos de neuroinvasión por el VNO

Vía axonal retrógrada
periférica



Vía hematógena

ENCEFALITIS

ENCEFALITIS VIRALES AGUDAS II

CAUSAS MENOS FRECUENTES:

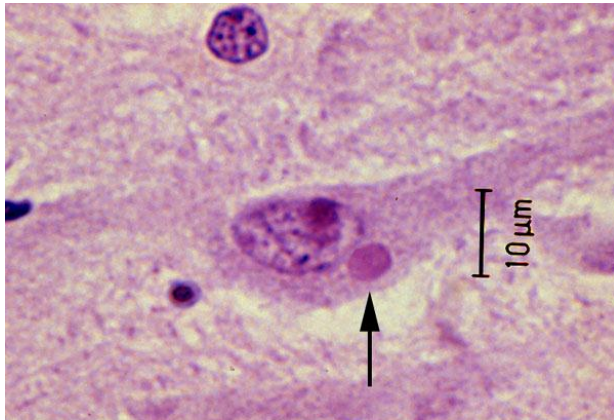
- ✓ RABIA
- ✓ CHIKUNGUNYA
- ✓ NIPAH y HENDRA
- CITOMEGALOVIRUS
- ENTEROVIRUS
- PAROTIDITIS
- ENCEFALITIS EQUINA DEL ESTE
- ENCEFALITIS EQUINA DEL OESTE
- FIEBRE AMARILLA
- DENGUE
- Polio (salvaje ó vacunal por reversión a la virulencia: excepcionales; virus en erradicación por vacuna)

ENCEFALITIS VIRAL PERSISTENTE

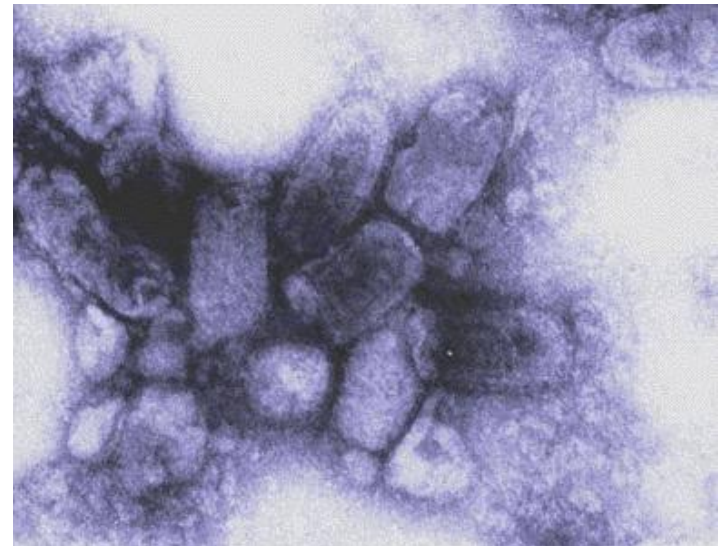
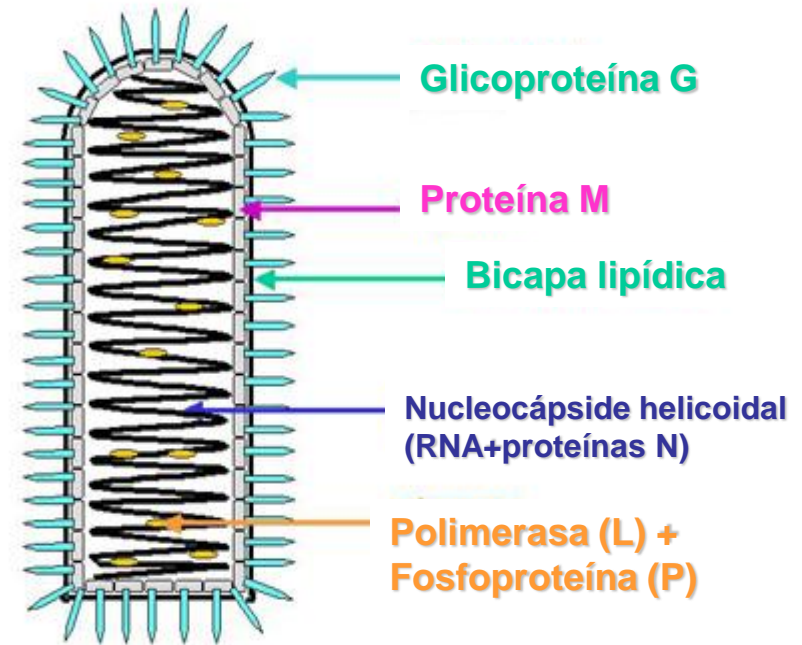
- ✓ PEES por SARAPIÓN

Virus rabia

- Familia *Rhabdoviridae*
- Género *Lyssavirus* (genotipo 1)
- Partícula de 170 nm x 70 nm
- Virión envuelto con forma de bala
- Simetría helicoidal
- Genoma RNA simple cadena, polaridad (-)
- Espículas glicoproteicas que protruyen



Corpúsculo de Negri: Agregado de TLR-3, N y P + RNAds



30.000 a 70.000 muertes / año en el mundo (OMS)

Reservorio: Animales de sangre caliente



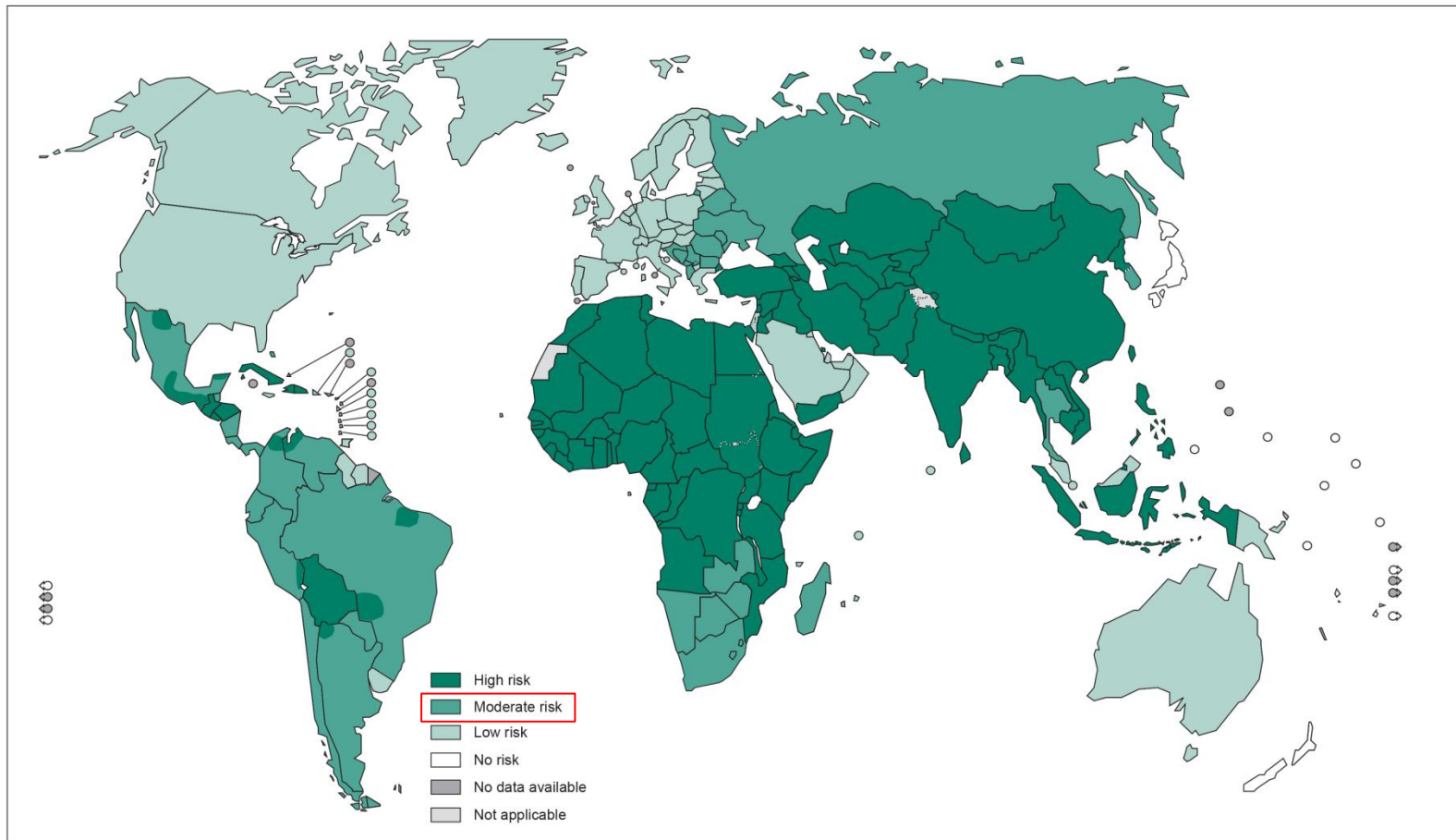
CICLO URBANO



CICLO SALVAJE



RIESGO DE CONTACTO DE HUMANOS CON VIRUS RABIA-2013

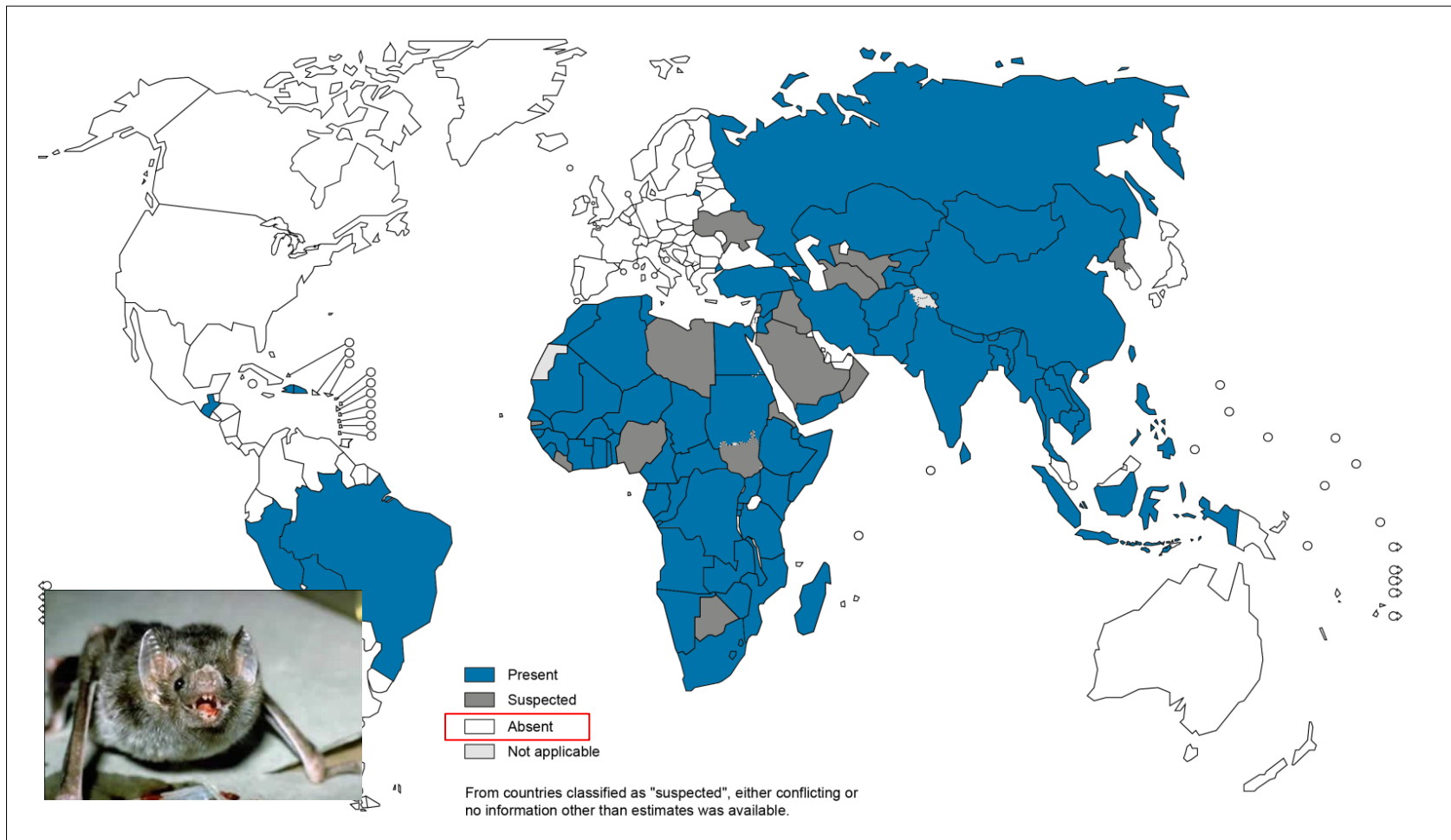


The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2014. All rights reserved

Data Source: World Health Organization
Map Production: Control of Neglected
Tropical Diseases (NTD)
World Health Organization



PRESENCIA DE RABIA HUMANA TRANSMITIDA POR PERROS, 2010-2014

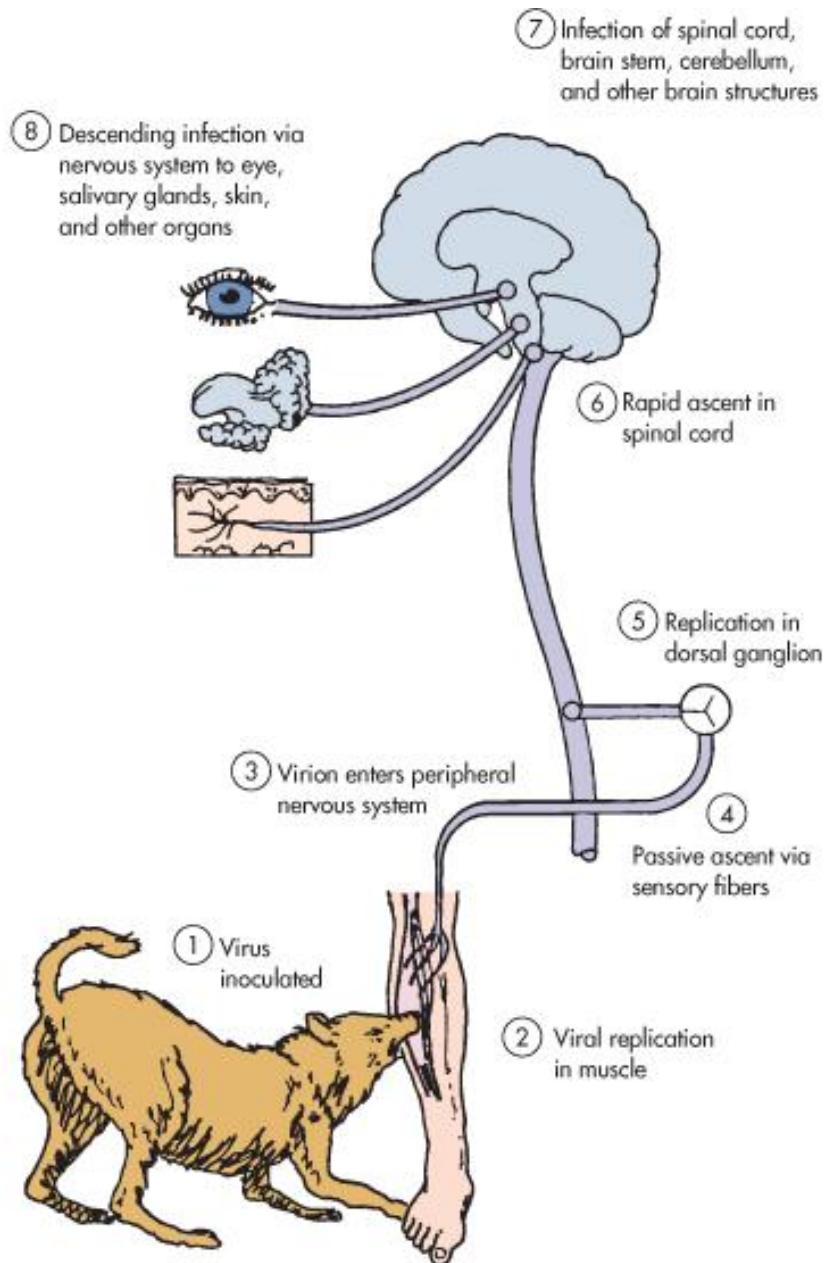


The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2015. All rights reserved

Data Source: World Health Organization
Map Production: Control of Neglected
Tropical Diseases (NTD)
World Health Organization



Acceso al SNC: virus rabia



1. Ingreso del virus por mordedura

2. Replicación viral en músculo en el sitio de entrada

3 y 4. Virus accede a terminales nerviosas del sistema nervioso periférico.

Se disemina por vía axonal retrógrada.

8-20 mm/día

5 y 6. Replicación viral en raíces dorsales y ascenso por médula espinal

7. Infección en cerebro, cerebelo y otras estructuras del SNC

8. El virus se disemina en modo centrífugo desde cerebro hacia otros tejidos tales como ojos, riñón, glándulas salivales, etc.

Rabia

Dos formas clínicas: **encefalítica** (rabia furiosa) 80-85% de los casos y la forma **paralítica**. La enfermedad progresa en cinco estadios clínicos con mucha variabilidad, de acuerdo a la **extensión de la mordedura**, la **cantidad de secreción en la misma** y la **proximidad al SNC**

- **Incubación:** de 10 días a un año (promedio 20-60 días).
- **Prodrómico:** comienza 2 a 10 días post exposición y dura 1 día a 2 semanas, caracterizado por la presencia de síntomas gripales, también puede haber dolor o entumecimiento en el sitio de la mordida.
- **Síndrome neurológico agudo:** comienza 2 a 7 días después de los pródromos, el paciente presenta salivación excesiva, vértigo, agitación, alucinaciones visuales y auditivas, manía alternando con letargo, hidrofobia y puede presentar también rigidez de nuca.
- **Coma:** 7 a 10 días después del inicio del síndrome neurológico agudo, caracterizado por hidrofobia, apneas prolongadas, y parálisis flácida generalizada, convulsiones y estado de coma con colapso respiratorio y cardiovascular.
- **Muerte:** 2 a 3 días luego de la parálisis, puede demorarse con medidas de sostén pero la recuperación es extremadamente infrecuente

Pilares de la patogénesis celular

Neurotropismo

→ Interacción entre la glicoproteína G y el receptor celular

- Receptor nicotínico de acetilcolina
- Fosfolípidos, gangliósidos, etc.

Neuroinvasividad

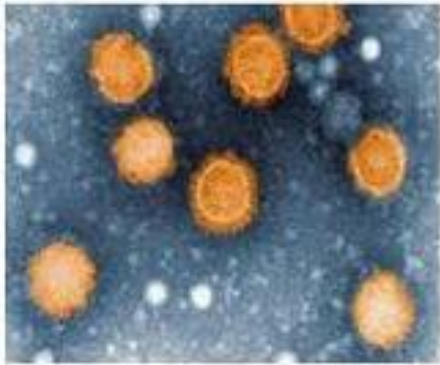
→ Glicoproteína G es el mayor contribuyente

→ Diseminación trans-sináptica → Glicoproteína G y proteína M

Disfunción Neuronal

→ Drástica inhibición de la síntesis proteica que impide el mantenimiento de las funciones neuronales

CHIKUNGUNYA



- ✓ Familia: *Togaviridae*
- ✓ Género: *Alfavirus*
- ✓ Genoma RNA monocatenario

«Aquel que se encorva» en lengua makonde



En Argentina

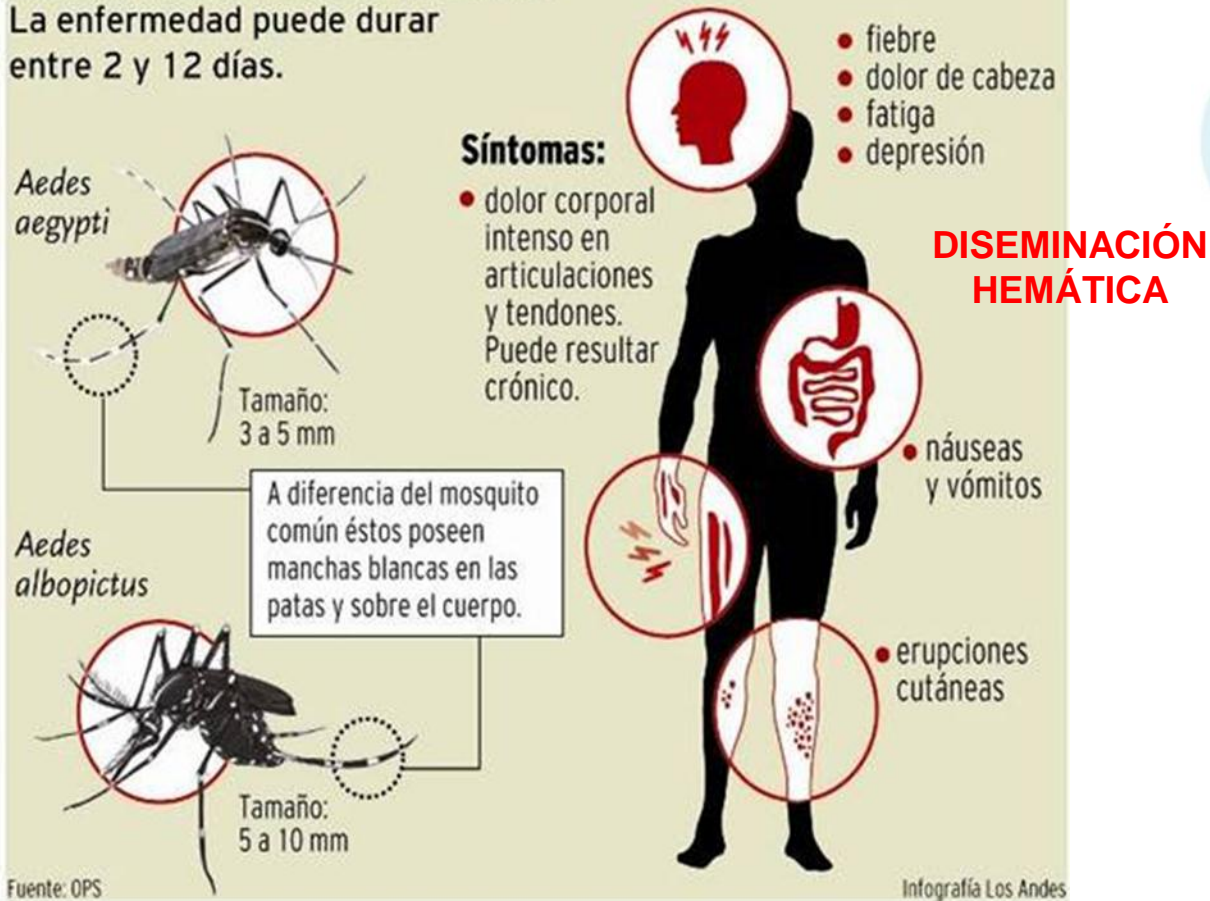
21 casos en 2015
y
55 en 2016



CHIKUNGUNYA

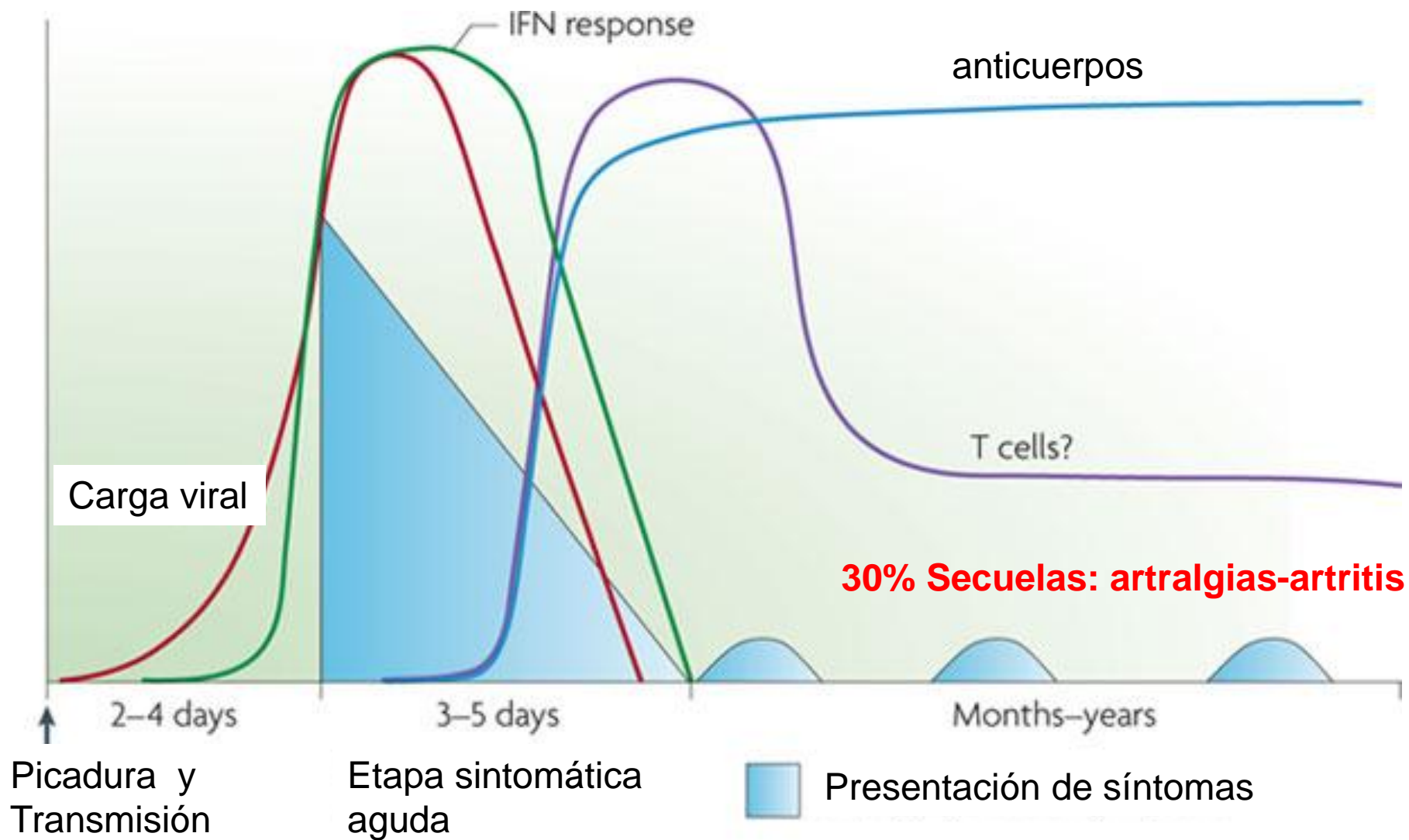
La fiebre de chikungunya surge entre 3 y 7 días después de la picadura de un mosquito infestado.

La enfermedad puede durar entre 2 y 12 días.



Transmisión
materno-fetal
50% parto

Principales blancos de Infección: Fibroblastos- Cél. epiteliales
Cél. Endoteliales- Macrófagos
Cél. Dendríticas - Cél. satélite musculares
ASTROCITOS



MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

- ENCEFALITIS: 187/100.000 en < de 1 año
- Meningoencefalitis
- Convulsiones febriles, crisis epilépticas
- Síndrome de Guillain-Barré
- Neuritis óptica

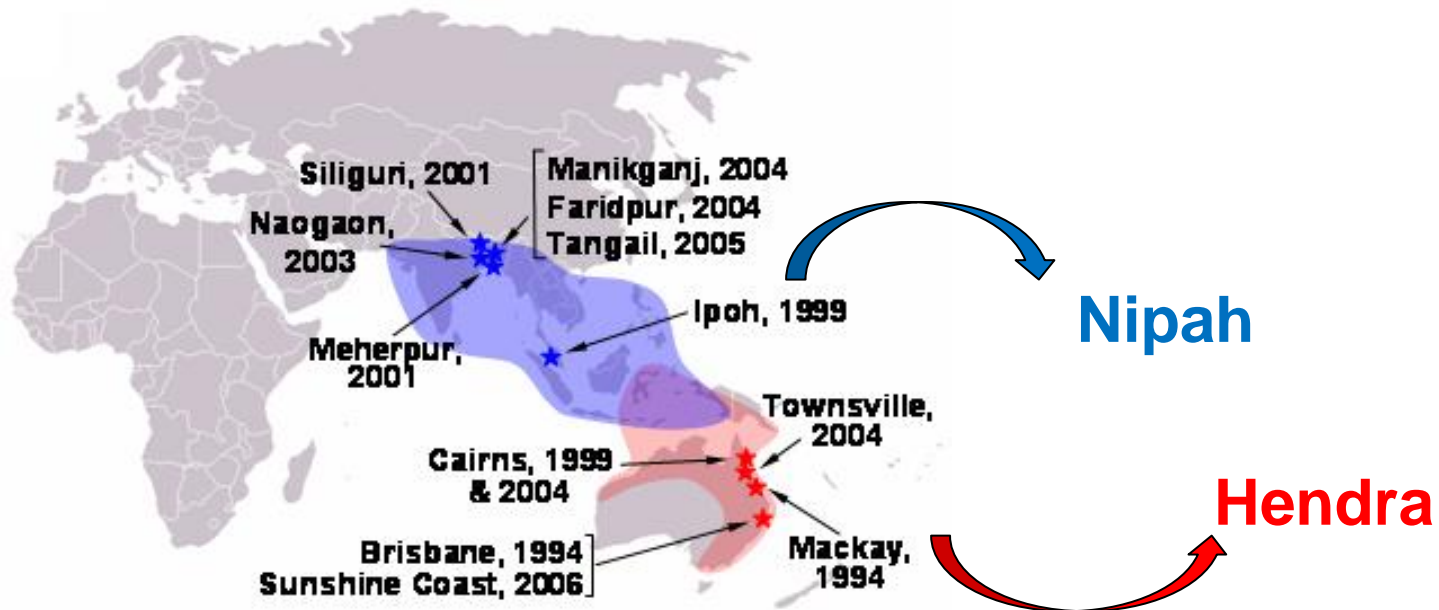
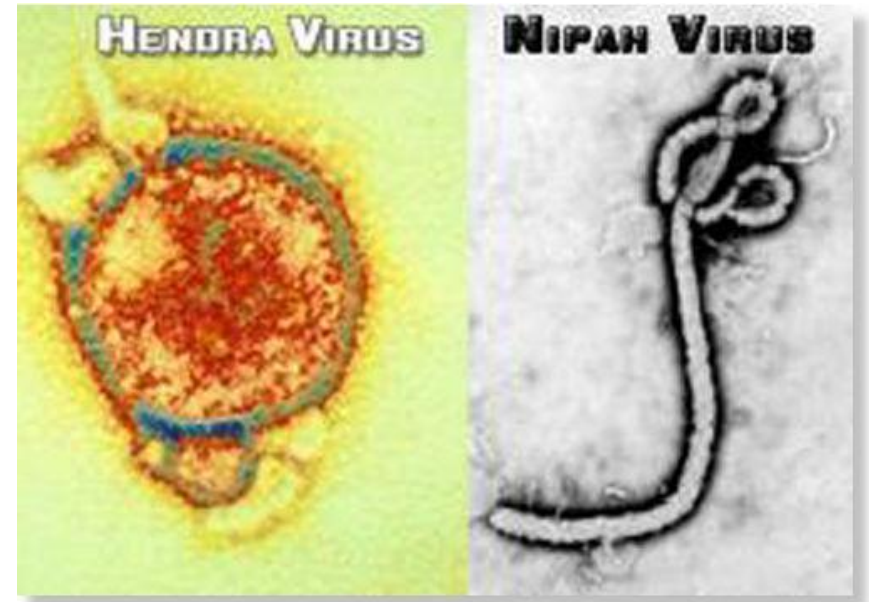
SECUELAS NEUROLÓGICAS IMPORTANTES

por Chikungunya neonatal:

- ✓ 70% alteraciones en el desarrollo (coordinación, lenguaje, etc)
- ✓ 50% retraso moderado

HENDRA y NIPAH

- ✓ Familia *Paramyxoviridae*
- ✓ Género Henipavirus
- ✓ Genoma RNA simple cadena



VIRUS NIPAH

VIRUS HENDRA

Reservorio

Murciélago frugívoro de la familia Pteropodidae, género Pteropus.



Huésped intermediario

Cerdo

Caballo

Primera vez que se detectó

En Kampung, Sungai Nipah, Malasia en 1998

En Hendra, suburbio de Brisbane, Australia, en 1994

Transmisión huésped intermediario – humano

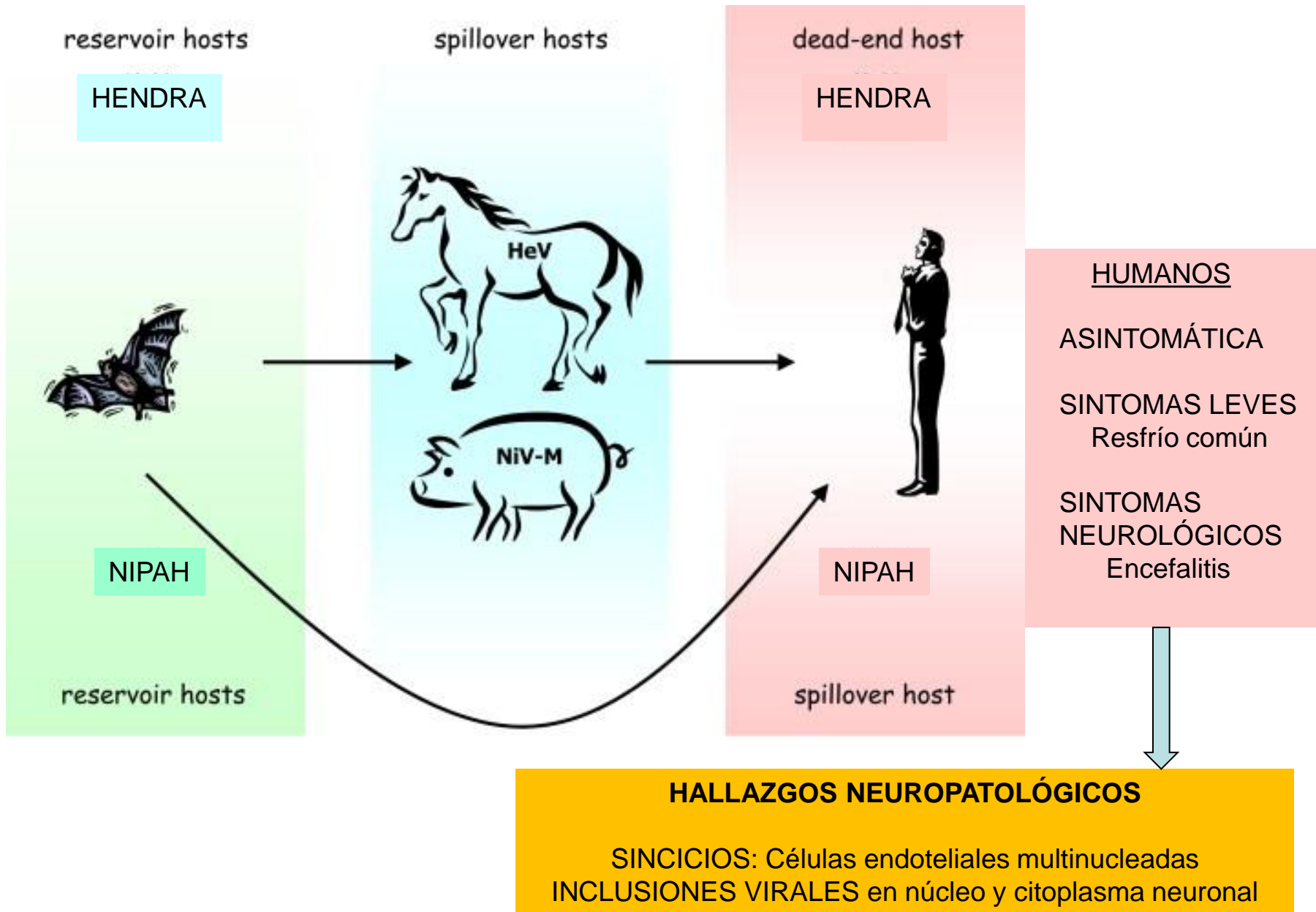
Contacto directo y estrecho, normalmente por secreciones o excreciones y necropsias

Clínica de la infección

Desde un proceso asintomático hasta un síndrome respiratorio agudo o encefalitis mortal

Desde un síndrome seudogripal leve hasta un cuadro respiratorio o neurológico mortal

Virus en saliva, secreciones nasofaríngeas y orina.



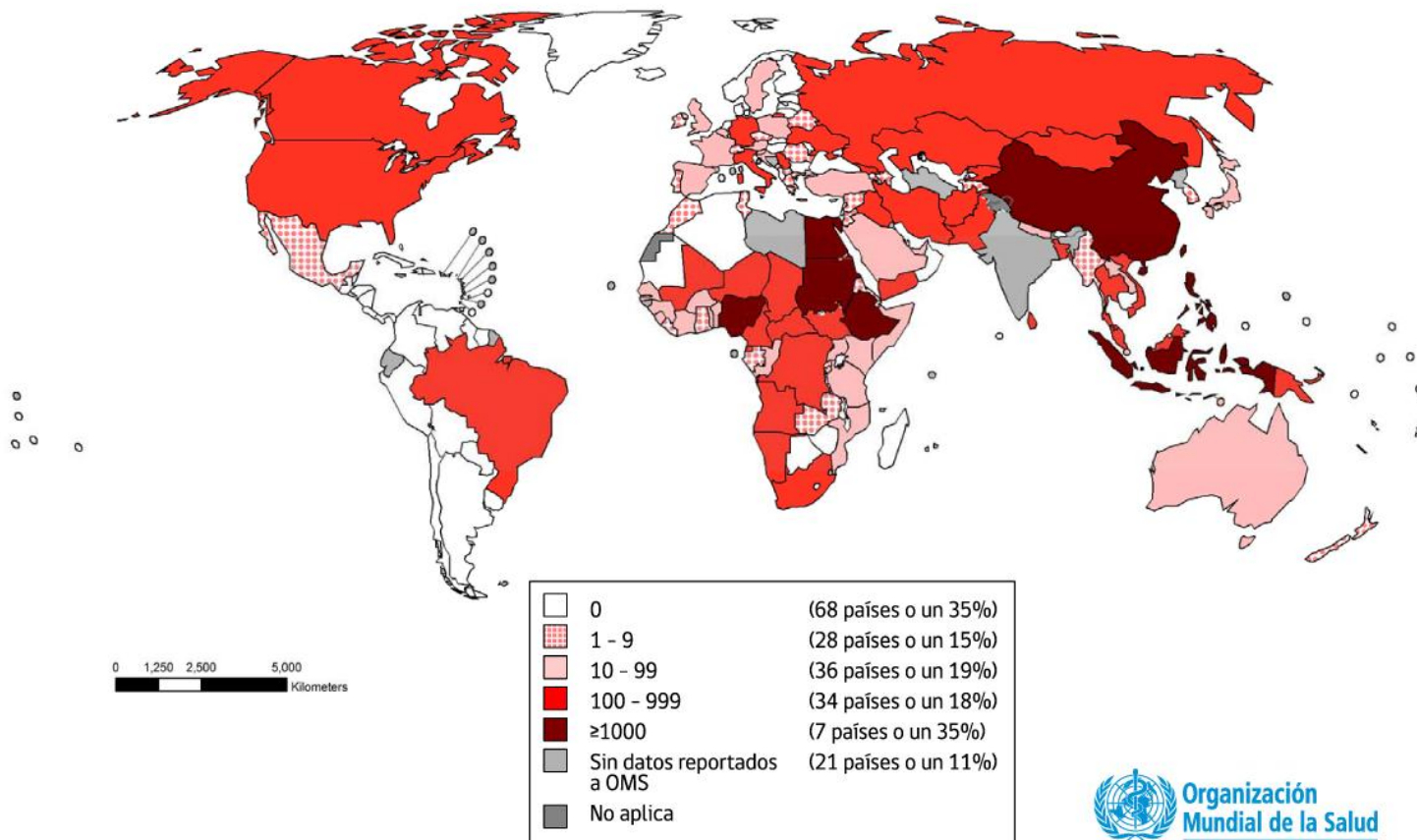
PEES por SARAMPIÓN: ENCEFALITIS VIRAL PERSISTENTE

- ✓ Familia *Paramyxoviridae*
- ✓ Género Morbillivirus



NÚMERO DE CASOS DE SARAMPIÓN REPORTADOS

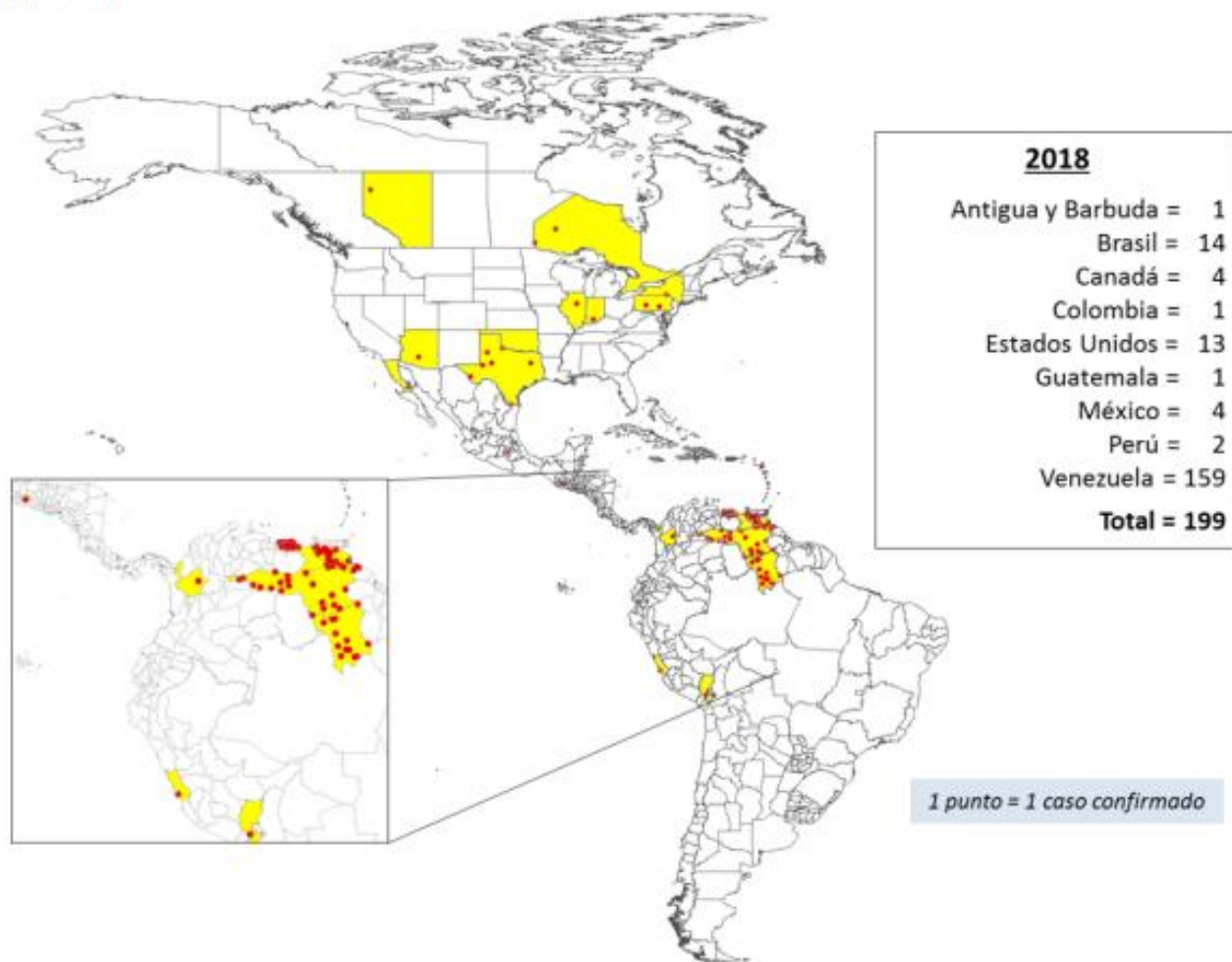
OCTUBRE 2014 A MARZO 2015



Argentina

- . no presentaba casos autóctonos desde el año 2000
- . desde 2009 se han registrado casos importados
- . último brote en el año 2010 (2 casos importados y 15 relacionados a la importación).

Figura 1. Distribución de casos confirmados de sarampión por nivel sub nacional. Región de las Américas, 2018*



Fuentes: Reportes de vigilancia enviados a la Unidad de Inmunizaciones de la OPS/OMS y por el Ministerio de Salud de Venezuela.

*Datos hasta la semana epidemiológica (SE) 11 de 2018



17 DE MARZO DE 2018 **ALERTA Epidemiológica:**

Situación de Sarampión en América, riesgo de reintroducción en Argentina

17 de marzo de 2018 /
Semana epidemiológica 11/2018

Ante la circulación del virus de sarampión en países de América y el resto del mundo y el tránsito de personas desde y hacia esos países actualmente afectados, el Ministerio de Salud de la Nación emite el presente alerta, con el objetivo de informar sobre la situación, difundir las recomendaciones para la población local y los viajeros e instar a los equipos de salud de todo el país a intensificar la vigilancia epidemiológica de la Enfermedad Febril Exantemática, así como verificar los circuitos y protocolos para la notificación oportuna y la implementación inmediata de acciones de control ante la detección de casos sospechosos.

SITUACIÓN MUNDIAL Y REGIONAL¹

La Región de las Américas fue la primera del

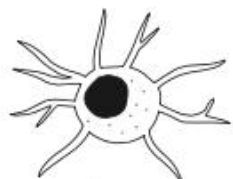
SARAMPIÓN

Enfermedad viral aguda, potencialmente grave, transmisible y extremadamente contagiosa. Las manifestaciones clínicas son: fiebre, conjuntivitis, coriza, tos (triple catarro), exantema típico (manchas de Koplik) pero que no está presente en todos los casos, y erupción generalizada centrífuga con espacios de piel sana (exantema morbiliforme) que comienza en la cara y luego desciende al tronco y miembros. Las complicaciones pueden ser por el mismo virus o por una sobreinfección

JUEVES 29 DE MARZO DE 2018-Primer caso autóctono en Argentina tras 18 años

Tipos celulares infectados

B



DCs



macrophages



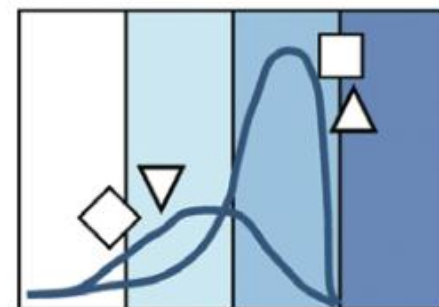
B-cells



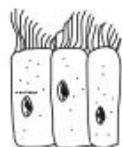
T-cells

CD150 (activated immune cells)

immune



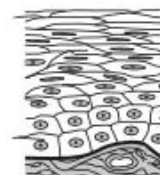
C



simple



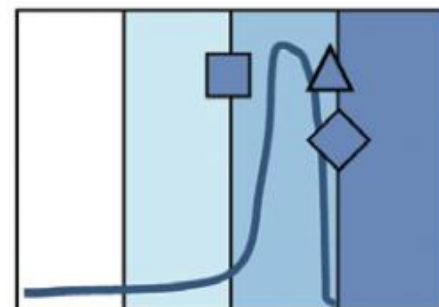
columnar



stratified squamous

PVRL4 (adherens junction)

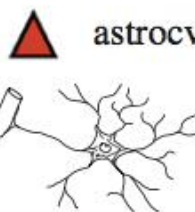
epithelia



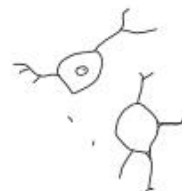
D



neurons



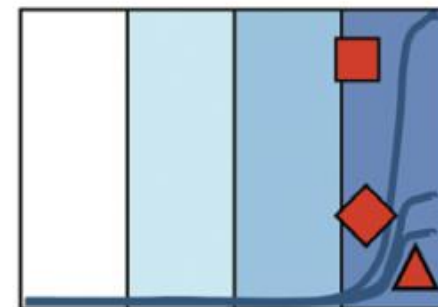
astrocytes



oligodendrocytes

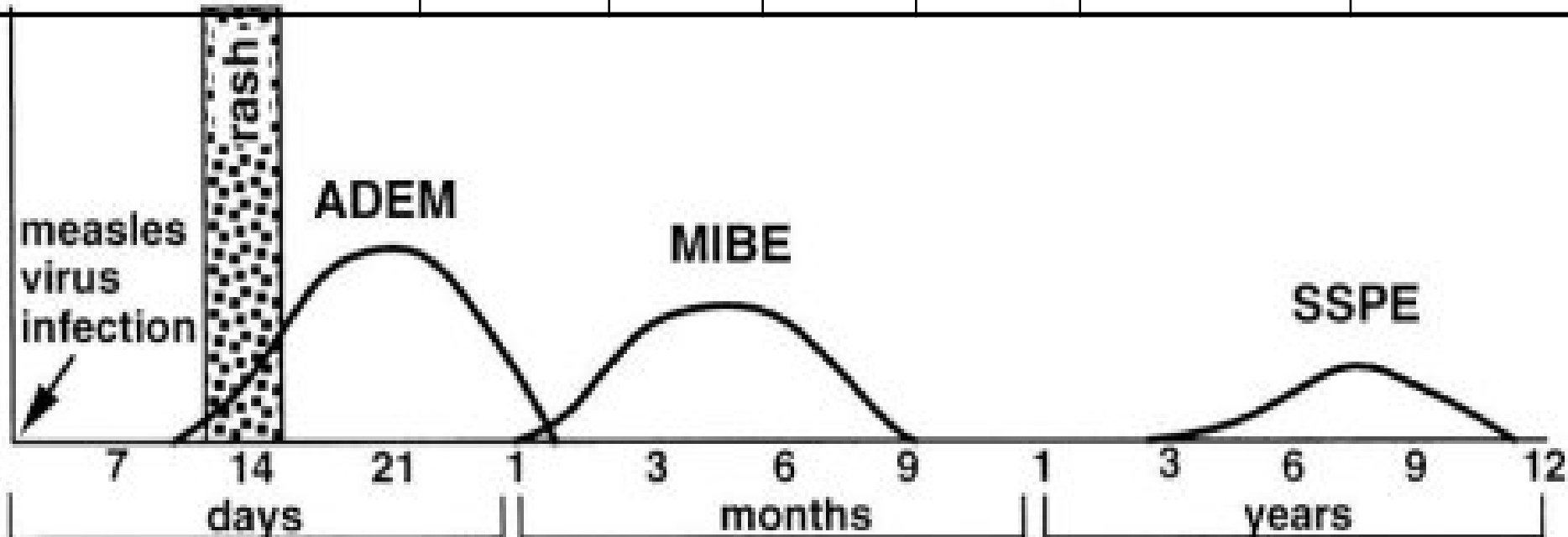
entry into CNS (?) and spread within CNS (?)

neural



Virus Sarampión: Complicaciones neurológicas

Enfermedad	Hospedador	Edad de infección	Virus en cerebro	Incidencia	Patología	Curso
Encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM)	Normal	>2 años	No	1:1000	Inflamación, desmielinización	Monofásico, semanas
Encefalitis con cuerpos de inclusión (MIBE)	Inmunosuprimido	Indistinto	Si	?	Cuerpos de inclusión	Progresivo, meses
Panencefalitis esclerosante subaguda (PEES)	Normal	< 2 años	Si	1:1000000	Cuerpos de inclusión, inflamación	Progresivo, años



Wild-type Measles Virus in Brain Tissue of Children with Subacute Sclerosing Panencephalitis, Argentina

Paola Roxana Barrero,* Jorge Grippo,*
Mariana Viegas,* and Alicia Susana Mistchenko*

Emerging Infectious Diseases • Vol. 9, No. 10, October 2003

- Infección **persistente**.
- No habría genotipos virales asociados; la infección se inicia con cepas salvajes. Tras la vacunación no se observa PEES.
- **Se infectan neuronas, oligodendrocitos, astrocitos y microvasculatura cerebral.**
- NO hay defectos inmunes específicos asociados a PEES (hay títulos elevados de Ac específicos en suero y LCR).
- Diseminación viral célula-célula de nucleocápsides.
- Respuesta a IFN tipo I defectuosa en neuronas (ocurre lo mismo en linfocitos de sangre periférica).
- **Expresión disminuida o nula de proteínas virales de envoltura por acumulación de mutaciones puntuales o hipermutación de sus genes.**

SÍNDROME MENÍNGEO:

- MENINGISMO
- MENINGITIS

- INFLAMACIÓN DE LAS LEPTOMENINGES.
- FIEBRE.
- FOTOFOBIA.
- NÁUSEAS Y VÓMITOS EN CHORRO.
- RIGIDEZ DE NUCA (SIGNOS MENÍNGEOS).
- SÍNDROME DE HIPERTENSIÓN ENDOCRANEANA.

MENINGITIS VIRALES AGUDAS.

CAUSAS MÁS FRECUENTES:

- ✓ ENTEROVIRUS (COXSACKIE, ECHO, ENTEROVIRUS 68-71)
- ✓ VIRUS HERPES SIMPLEX-2 (HSV-2)
- ✓ VIRUS TRANSMITIDOS POR ARTRÓPODOS (Zika, etc.)
- VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (HIV)

CAUSAS MENOS FRECUENTES:

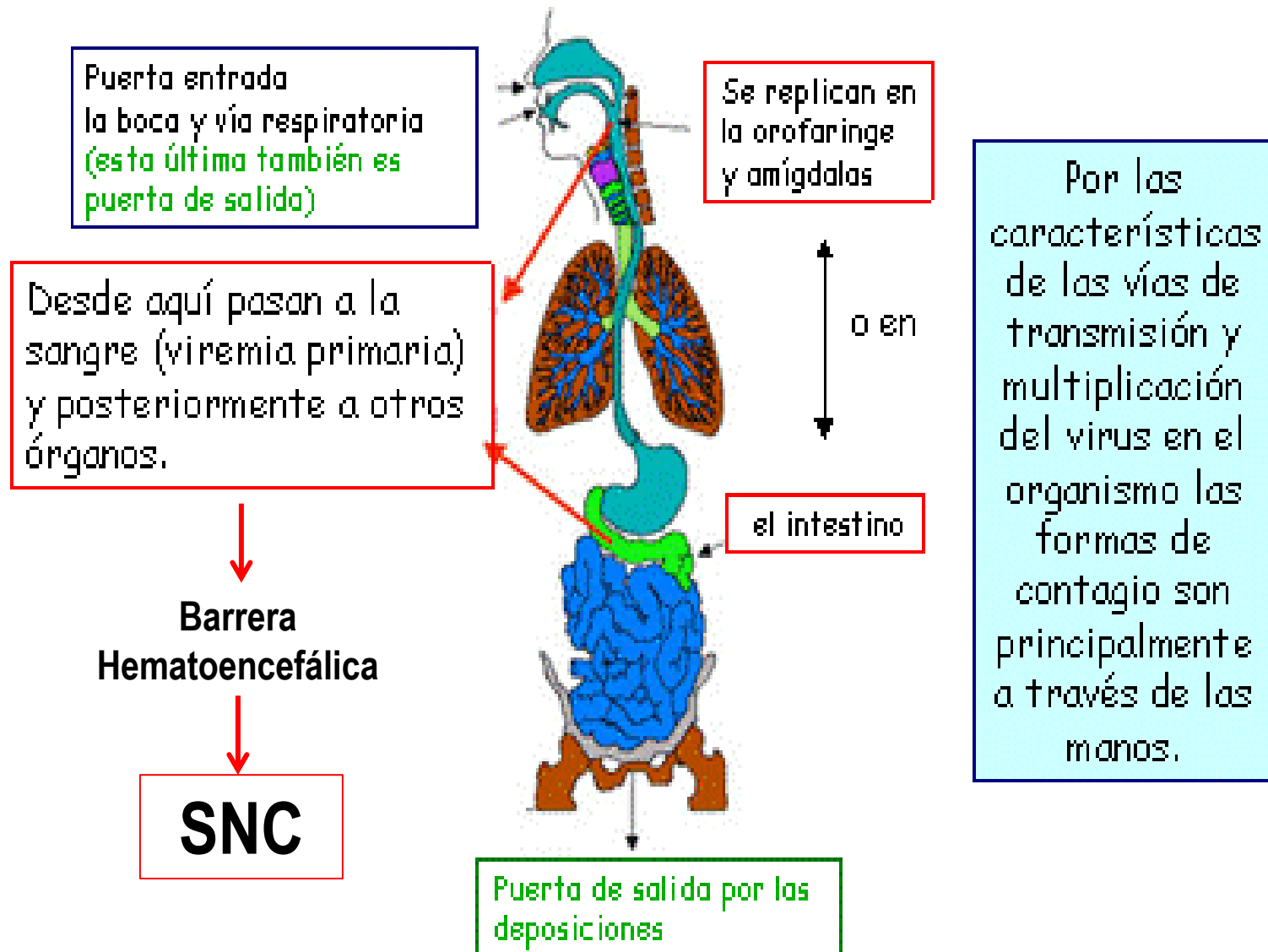
- VIRUS PAROTIDITIS
- VIRUS VARICELA-ZÓSTER
- VIRUS EPSTEIN-BARR
- VIRUS SARAMPIÓN

ENTEROVIRUS: Cuadros clínicos más frecuentes

Poliovirus	Coxsackie A	Coxsackie B	Echovirus	Enterovirus 68-71
Parálisis	Herpangina	Pleurodinia	Parálisis	Parálisis
Meningitis aséptica	Meningitis aséptica	Meningitis aséptica	Meningitis aséptica	Meningo-encefalitis
	Enfermedad mano-pie-boca Parálisis Conjuntivitis hemorrágica aguda Exantemas	Pericarditis, miocarditis Enfermedad respiratoria Sepsis neonatal	Exantemas	Enfermedad mano-pie-boca Conjuntivitis hemorrágica aguda

- La tasa de ataque de los EVs es mayor en los niños
- Se transmiten por vía fecal-oral
- No hay reservorio animal para estos virus
- Presentan un comportamiento estacional (verano)
- Síntomas: fiebre alta, convulsiones, somnolencia, temblor generalizado, dificultad para coordinar movimientos.

ENTEROVIRUS



Historia natural de una meningitis por enterovirus

Días 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28

Signos y síntomas + + + + +

Aislamiento viral

Sangre



Fauces



Heces



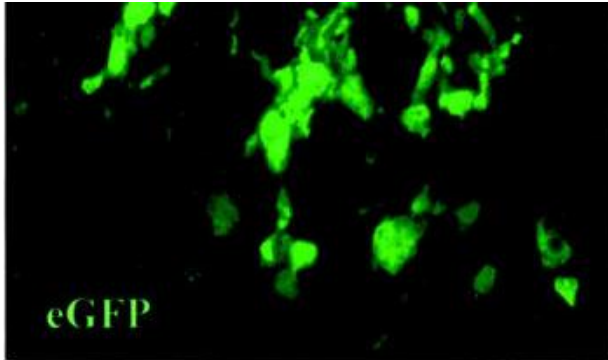
LCR



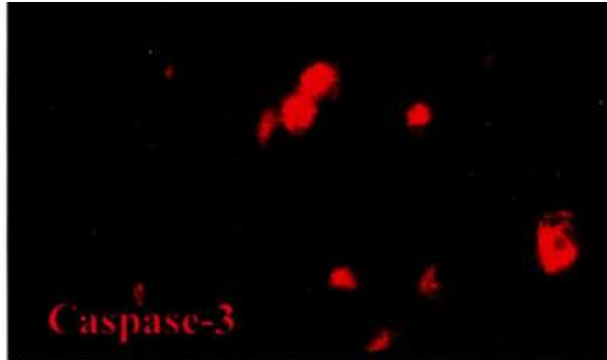
Anticuerpos



Apoptosis neuronal

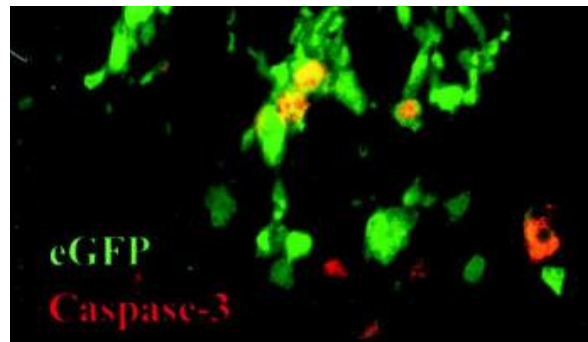


Replicación CoxB en neuronas



Actividad Caspasa 3 en neuronas

Apoptosis de las neuronas infectadas con Coxsackie B

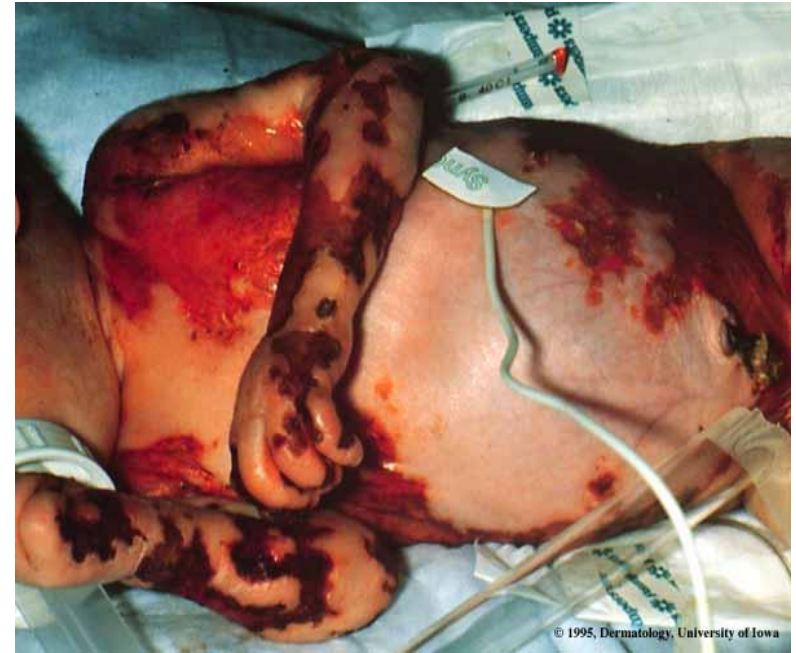


Herpes simplex-2 (HSV-2): infección persistente latente



VESÍCULAS EN PIEL Y MUCOSAS

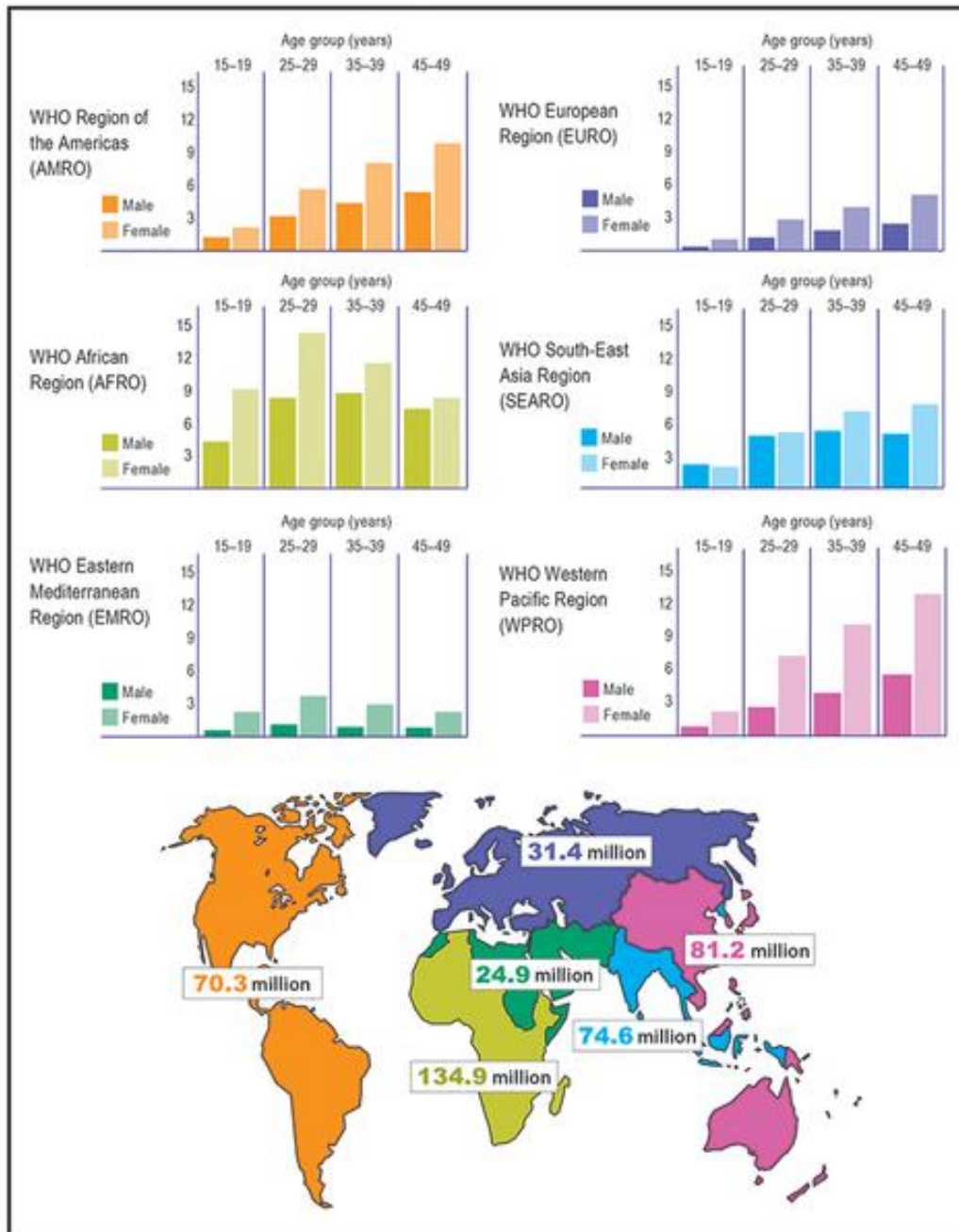
Puerta de entrada
Contacto directo
con piel o
mucosas o a
través de fómites



HERPES CONGÉNITO

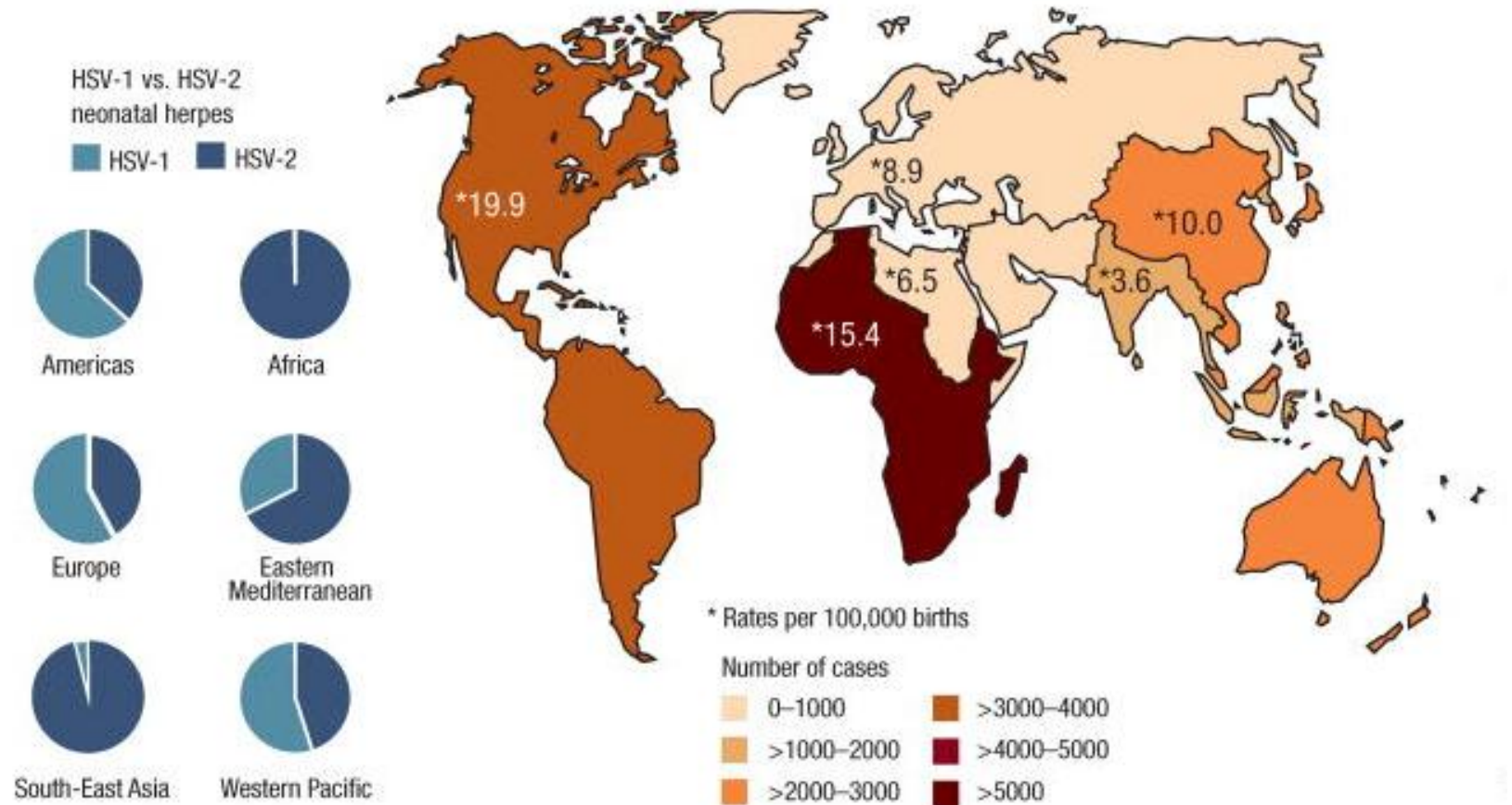
MENINGITIS HERPÉTICA

**Generalmente con evolución
benigna y autolimitada**



Prevalencia del HSV-2
en 2012
discriminada por edad,
sexo y distribución
geográfica

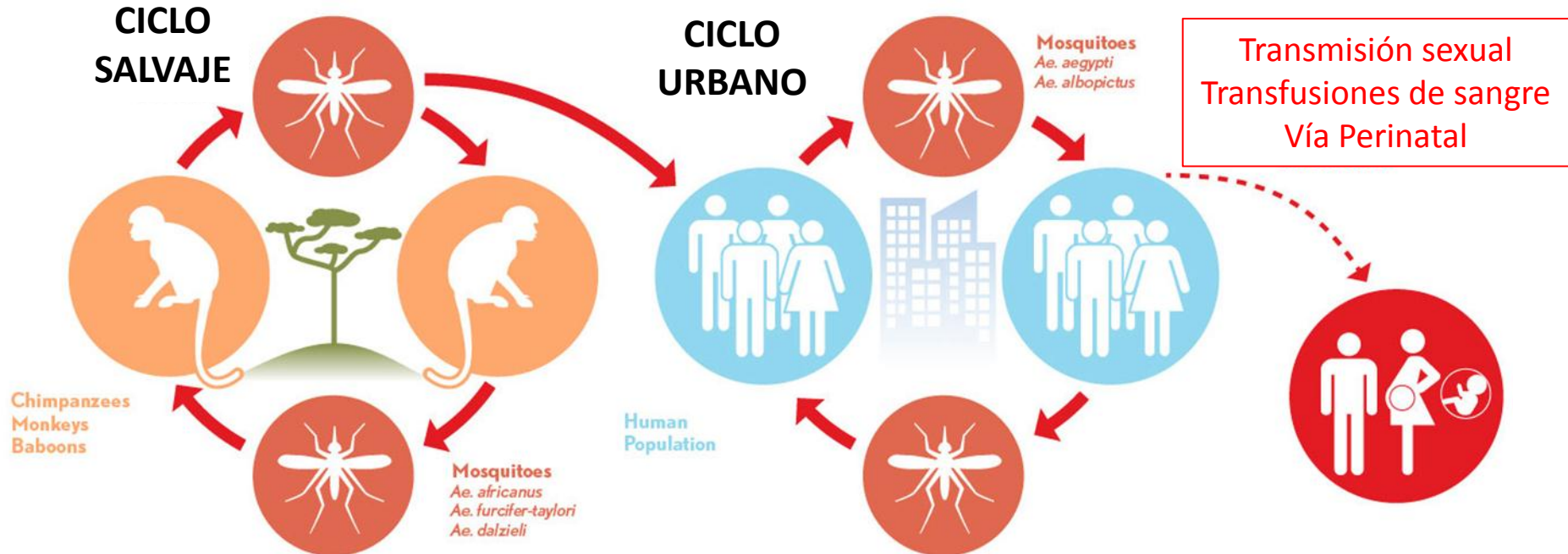
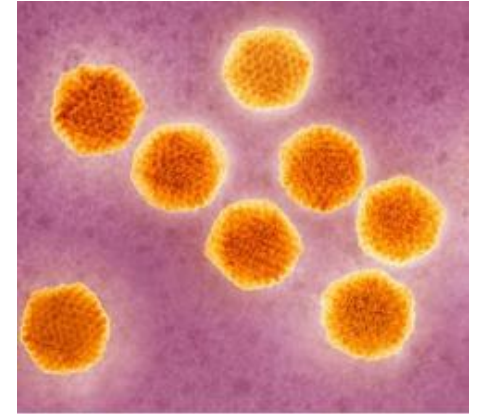
Número de casos de herpes neonatal cada 100.000 nacimientos (2010-2015)

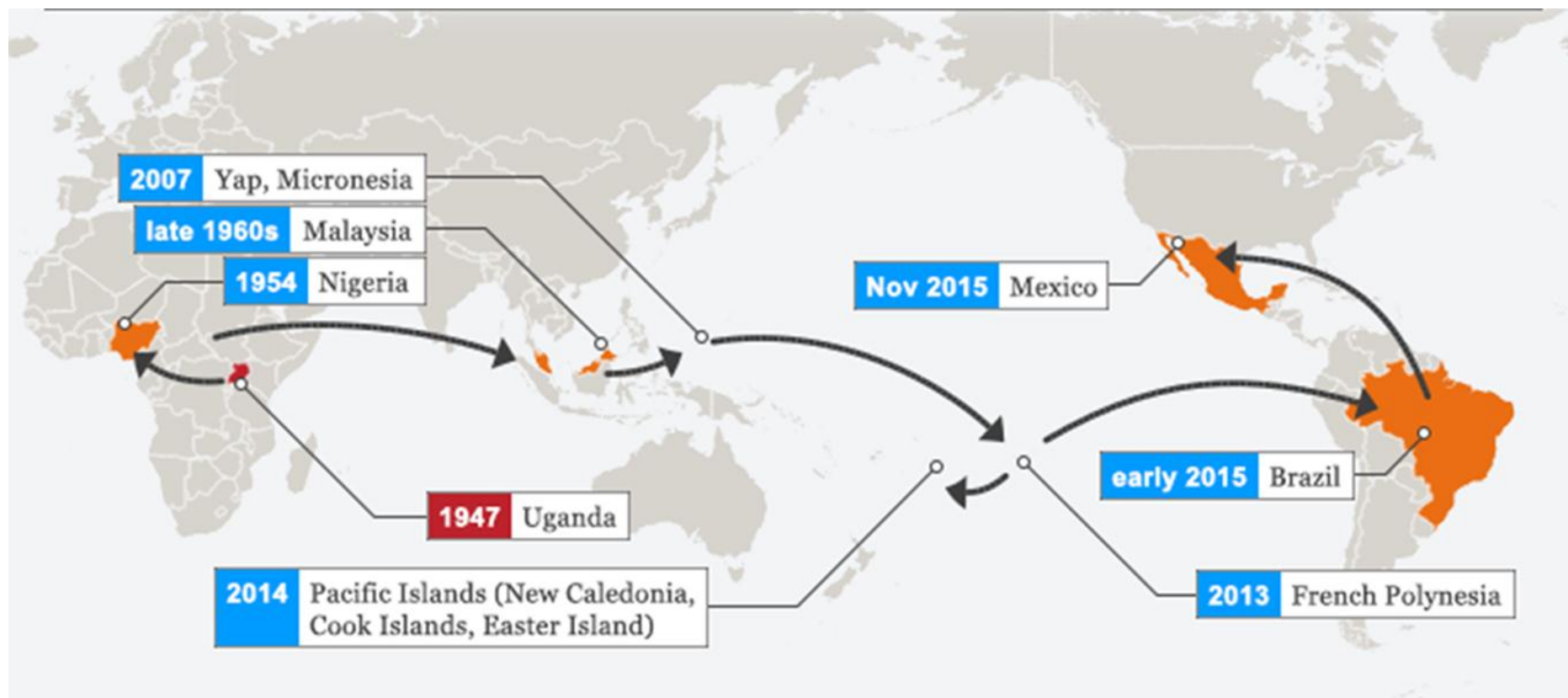


ZIKA

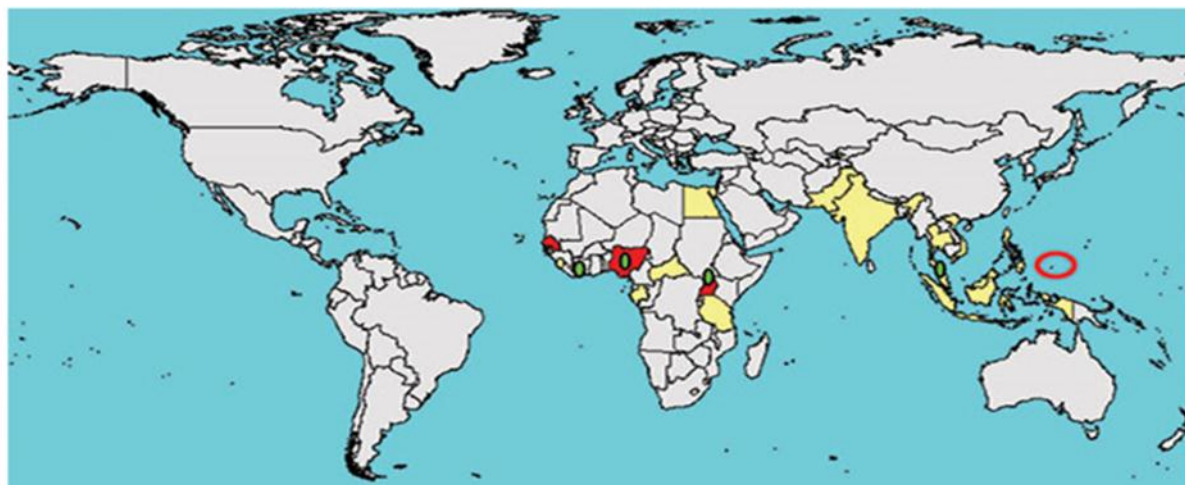


- ✓ Familia *Flaviviridae*
- ✓ Género *Flavivirus*
- ✓ Genoma a RNA

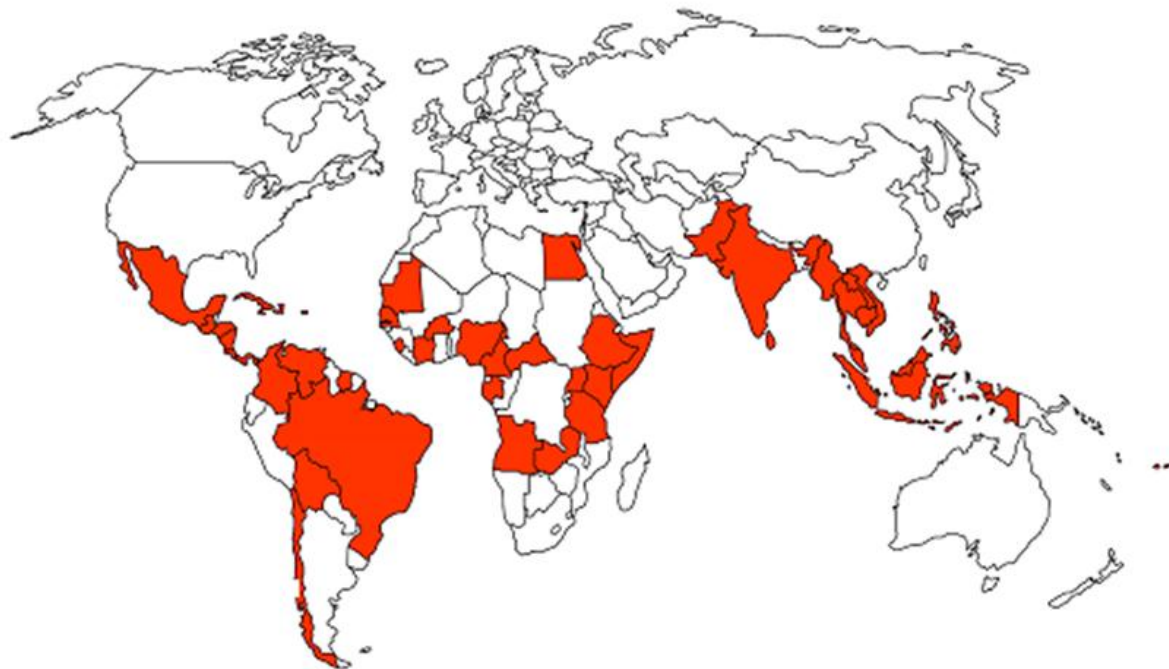




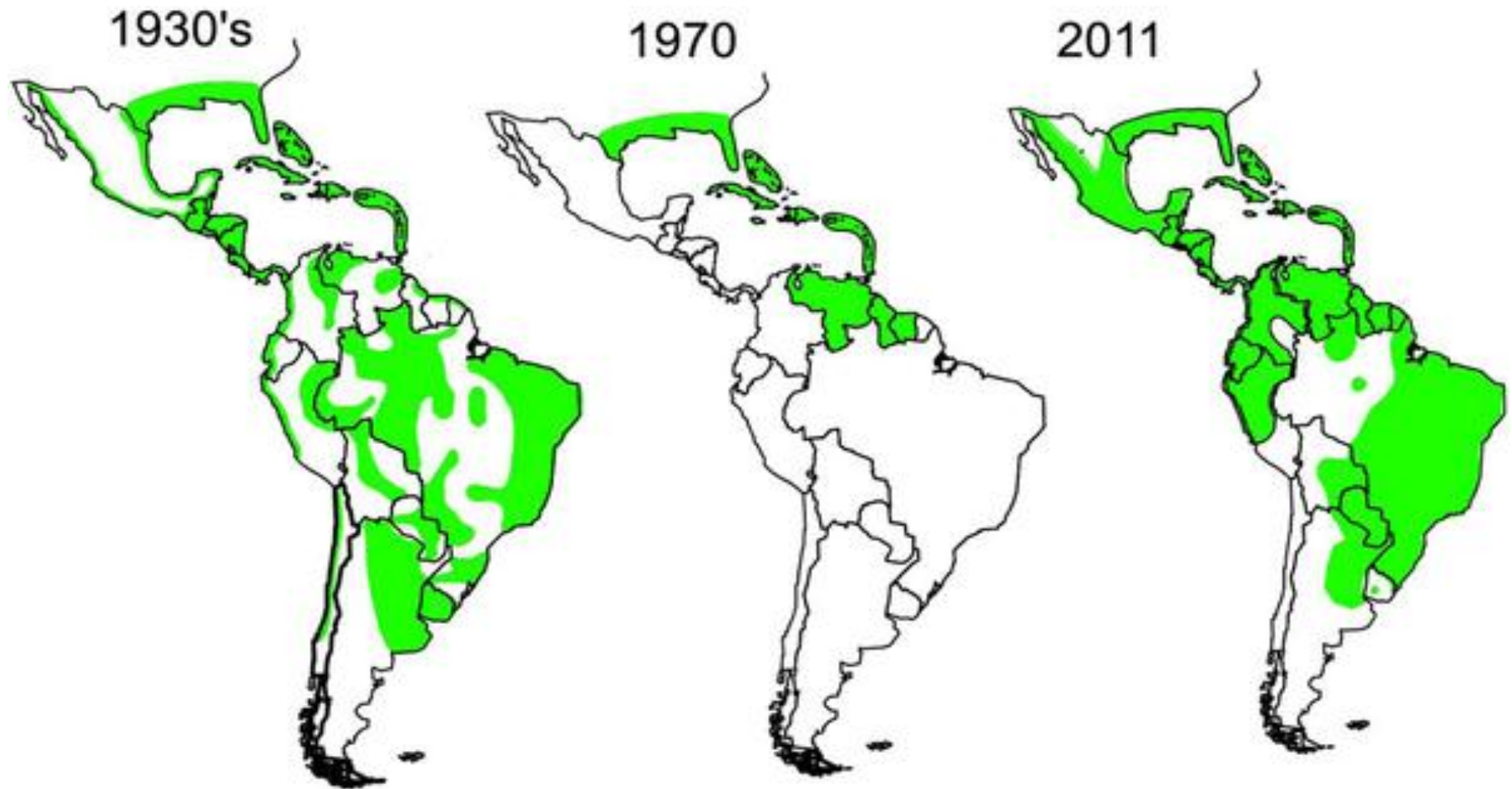
Distribución aproximada conocida del virus Zika, 1947-2007



Expansión del virus de Zika, enero 2016



Distribution del *Aedes aegypti*

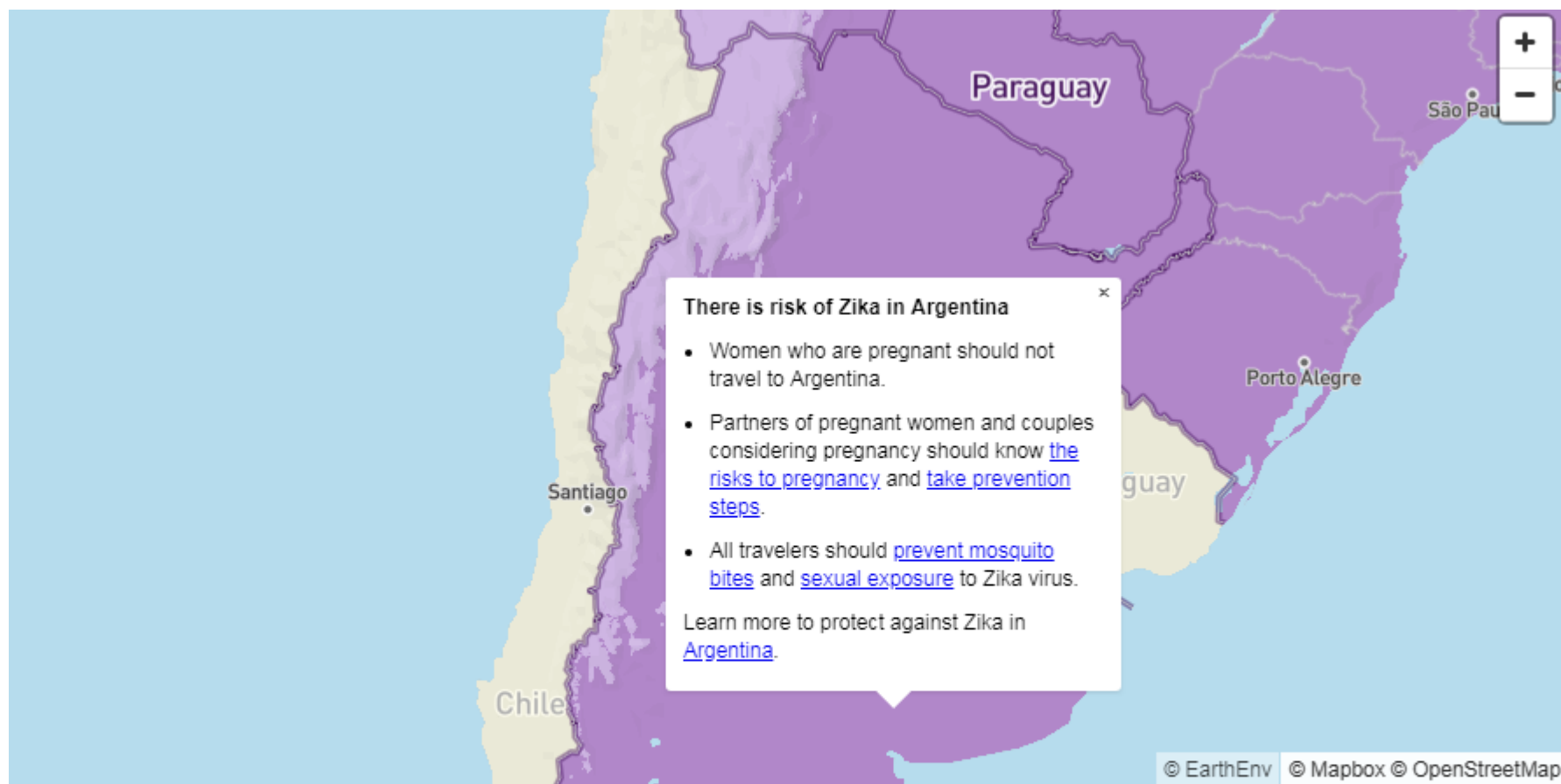


Hotez PJ (2016) Zika in the United States of America and a Fateful 1969 Decision. PLOS Neglected Tropical Diseases 10(5): e0004765. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004765>
<http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0004765>






Centers for Disease Control and Prevention

CDC 24/7: Saving Lives, Protecting People™



International areas and US territories

-  Areas with risk of Zika infection (below 6,500 feet)*
-  Areas with low likelihood of Zika infection (above 6,500 feet)*
-  Areas with no known risk of Zika infection

*Mosquitoes that can spread Zika usually live in places below 6,500 feet. The chances of getting Zika from mosquitoes living above that altitude are very low.

Confirmaron la primera muerte por zika en el país

Se trata de un bebe de 10 días que nació con microcefalia y otras malformaciones asociadas con la enfermedad; es un caso autóctono

Fabián López

SEGUIR

13 de noviembre de 2016

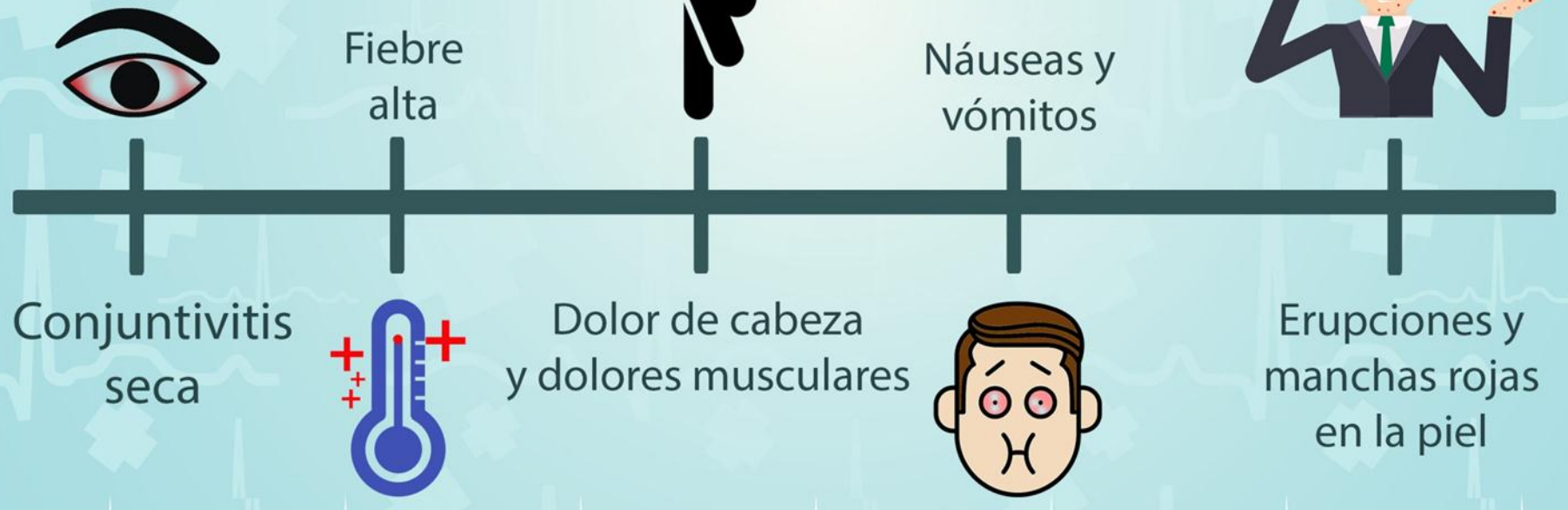


31

SAN MIGUEL DE TUCUMÁN.- Un bebe que padecía microcefalia, entre otras malformaciones genéticas y fallas orgánicas, murió en esta provincia a los 10 días de nacer y se convirtió en el primero en fallecer a causa del virus del zika. Fuentes del Ministerio de Salud de la Nación detallaron que el bebe era hijo de una de las embarazadas que se encontraban bajo vigilancia epidemiológica luego de haber contraído la enfermedad, que es transmitida por el mosquito *Aedes aegypti*, el mismo que transmite el dengue y la fiebre chikungunya.

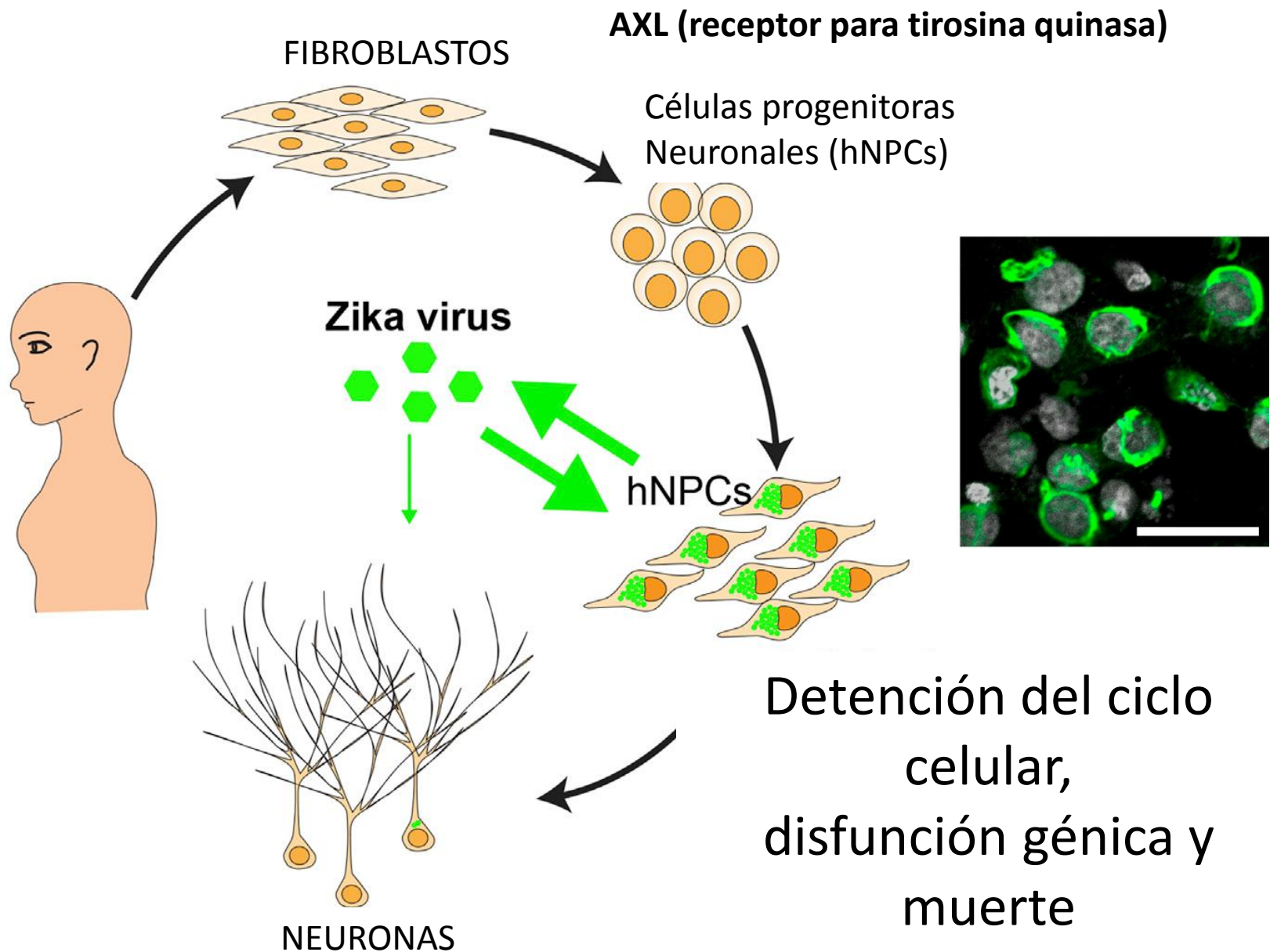
El virus Zika

-Síntomas:

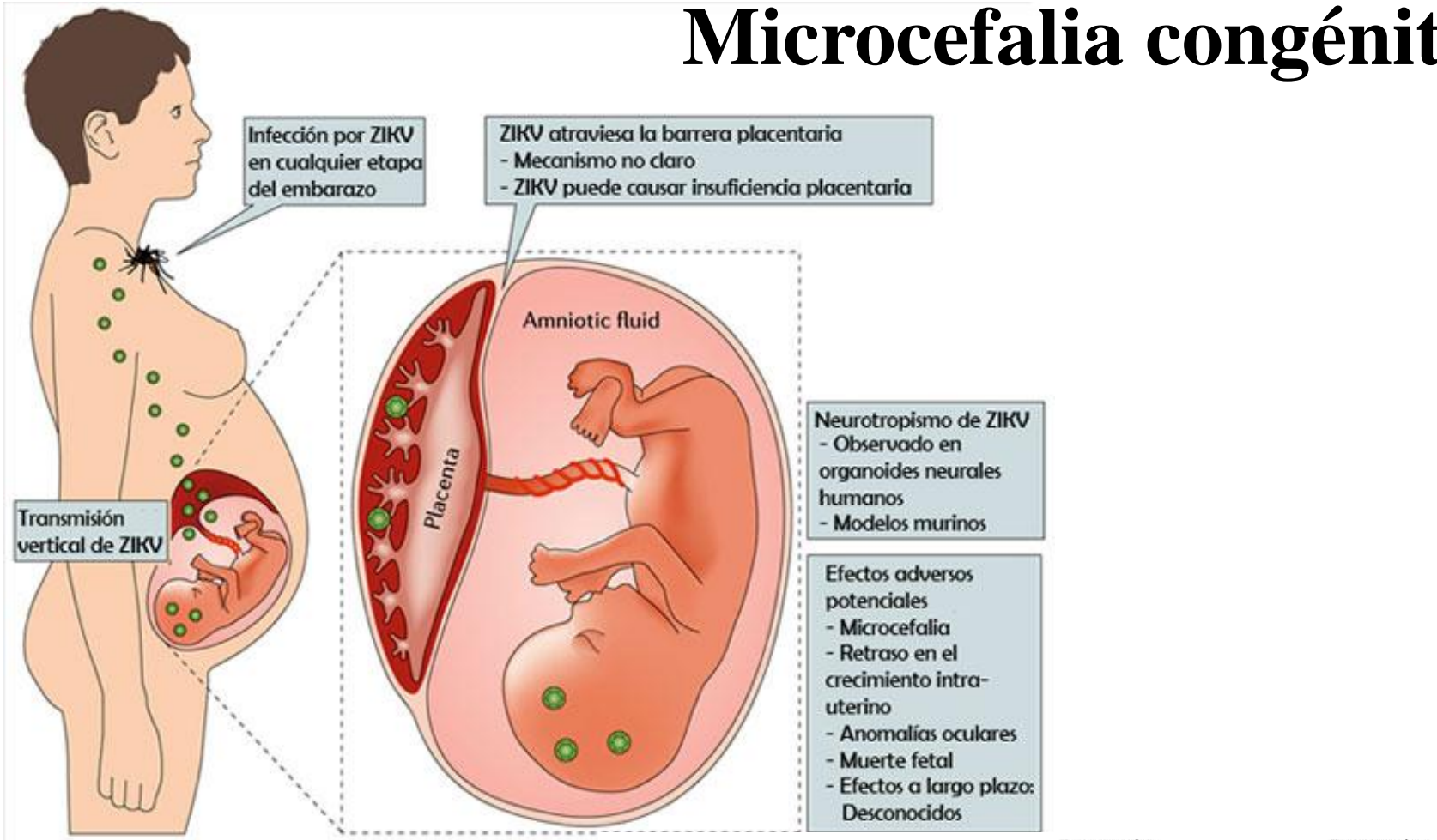


COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS

- ADULTOS: meningitis, Síndrome de Guillain-Barre, encefalitis, etc.
- Microcefalia congénita.



Microcefalia congénita



DIAGNÓSTICO VIROLÓGICO: TOMA DE MUESTRA

PUNCIÓN LUMBAR



Líquido cefalorraquídeo

ATENCIÓN

POLIO

materia fecal



EXTRACCIÓN DE L.C.R.

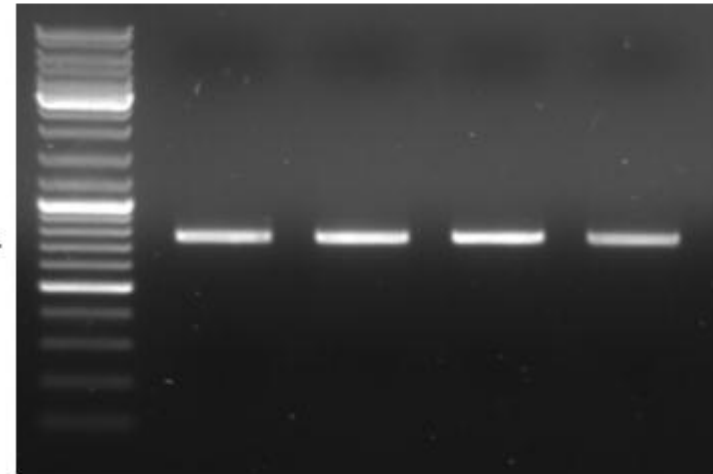


DIAGNÓSTICO DIRECTO I

DETECCIÓN DEL GENOMA VIRAL POR PCR



TERMOCICLADOR



**PRODUCTO DE
AMPLIFICACIÓN**

**HSV-1, HSV-2, VZV, enterovirus, Rabia, Zika, Chikungunya,
Nipah, Hendra, Sarampión (encefalitis aguda).**

Sensibilidad 98-100% - Especificidad 100%

DIAGNÓSTICO DIRECTO II

DETECCIÓN DE ANTÍGENOS POR ELISA / IF



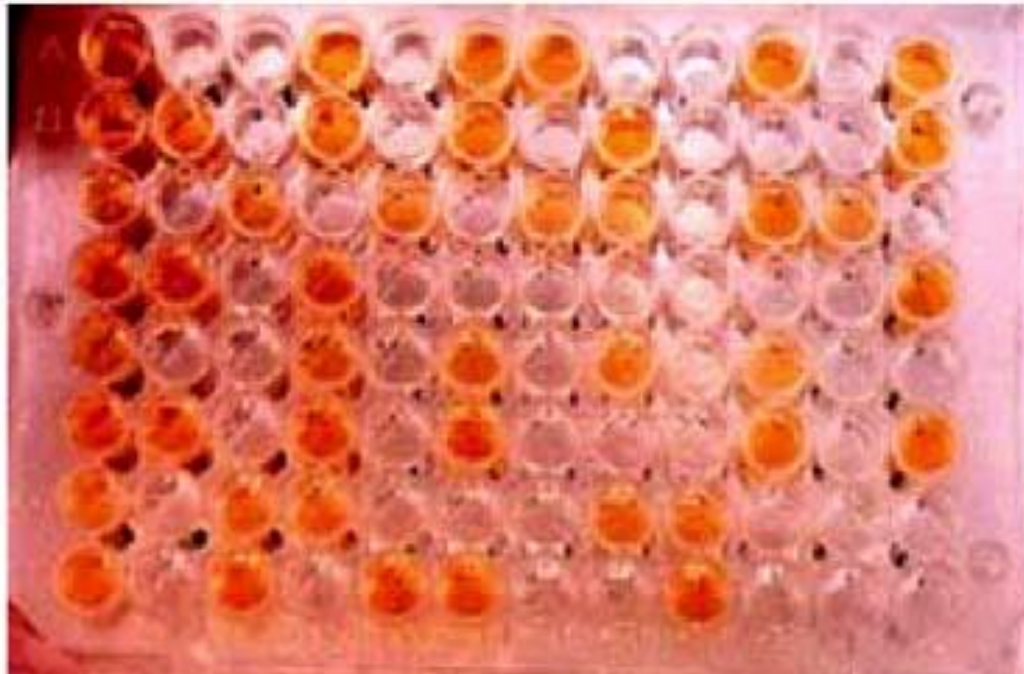
Enterovirus

DIAGNÓSTICO INDIRECTO

VNO: Detección de IgM en LCR (ELISA)

SARAMPIÓN (PEES): Detección de IgG en LCR (IF/ELISA)

RABIA: Detección de IgG en LCR (ELISA, Neutralización ó Reducción de Placas)



PROFILAXIS Y TRATAMIENTO I

VIRUS	PROFILAXIS EN HUMANOS		TRATAMIENTO
	ACTIVA	PASIVA	
HSV-1	NO	NO	Aciclovir
HSV-2	NO	NO	Aciclovir
VZV	SÍ atenuada 1.350 PFU Varicela 19.400 PFU Zóster	NO	Aciclovir y otros inhibidores de la polimerasa viral
RABIA	SÍ inactivada	SI	NO
SARAMPION	SÍ atenuada	NO habitualmente SÍ en embarazadas, neonatos, HIV (+)	NO
ENTERO	Polio EV-71 CVB	SÍ para Polio	Ribavirina, Pleconaril, RNAi en desarrollo

PROFILAXIS Y TRATAMIENTO II

VIRUS	PROFILAXIS EN HUMANOS		TRATAMIENTO
	ACTIVA	PASIVA	
VNO	NO #	NO	NO
CHIKUNGUNYA	NO	NO	NO
NIPAH	NO	NO	NO
HENDRA	NO #	NO	NO
ZIKA	NO	NO	NO

#: Vacuna para caballos

CONCLUSIONES I

- ALGUNOS VIRUS PUEDEN PRODUCIR ENCEFALITIS, MENINGITIS O MENINGOENCEFALITIS.
- EL MÁS FRECUENTE PRODUCTOR DE ENCEFALITIS NO EPIDÉMICAS ES HSV-1.
- LOS MÁS FRECUENTES PRODUCTORES DE MENINGITIS SON LOS ENTEROVIRUS Y EL HSV-2.
- LA PROGRESIÓN HACIA EL S.N.C. PUEDE SER INTRA-AXONAL O HEMÁTICA

CONCLUSIONES II

- LOS VIRUS PRODUCTORES DE INFECCIONES DEL S.N.C. PERTENECEN A MUY DIVERSAS FAMILIAS, Y PUEDEN INFECTAR POR VÍA RESPIRATORIA, TRANSCUTÁNEA, ENTÉRICA Y/O VERTICAL.
- LA PROFILAXIS ACTIVA Y / O PASIVA SOLO ESTÁ DISPONIBLE PARA ALGUNOS DE LOS VIRUS MENCIONADOS.
- LOS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO PUEDEN SER DIRECTOS Y / O INDIRECTOS SEGÚN LA ENFERMEDAD.
- SI BIEN EL LCR ES MUESTRA DE ELECCIÓN PARA LA MAYORÍA DE LOS VIRUS CAUSANTES DE ENCEFALITIS/MENINGITIS EN EL CASO DE POLIO DEBE OBTENERSE MUESTRA DE MATERIA FECAL.