



# Infecciosas

## Puntos clave

● La encefalitis es una enfermedad aguda del sistema nervioso central casi siempre secundaria a infección por virus neurotrópicos, de etiología y pronóstico muy diversos y difícil diagnóstico. Debe diferenciarse de la encefalitis postinfecciosa autoinmunitaria y de las encefalopatías.

● El pediatra debe tener un alto índice de sospecha de la encefalitis, basada en los antecedentes y la clínica para diagnosticarla precozmente e instaurar tratamiento inmediato.

● Ante la sospecha de encefalitis, es importante revisar las causas que tienen tratamiento con un antiinfeccioso específico y descartar lo antes posible otras causas de encefalopatía tratables.

● La encefalitis por herpes simple es una infección focal del sistema nervioso central de elevada morbimortalidad que tiene un tratamiento específico (aciclovir intravenoso) y eficaz que, aplicado en los primeros 4 días, condiciona el pronóstico.

● La determinación por reacción en cadena de polimerasa del herpes en el líquido cefalorraquídeo es la prueba diagnóstica con más sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de encefalitis herpética.

● La resonancia magnética es la técnica de imagen de mayor utilidad para el diagnóstico de encefalitis aguda y postinfecciosa.

## Encefalitis: conceptos básicos y manejo práctico

MARÍA LUISA NAVARRO<sup>a</sup>, TERESA HERNÁNDEZ-SAMPELAYO<sup>a</sup> Y FERNANDO BAQUERO-ARTIGAO<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Sección de Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Hospital Materno-Infantil. HGU Gregorio Marañón. Madrid.

<sup>b</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

mnavarrog.hugum@salud.madrid.org; thernandez.hugum@salud.madrid.org; fbaquero@teleline.es

La encefalitis aguda es la inflamación del sistema nervioso central (SNC) secundaria a la acción de múltiples agentes, casi siempre virus con capacidad neurotrófica. La infección puede afectar exclusivamente al cerebro (encefalitis), estructuras próximas como meninges (meningoencefalitis) o médula espinal (mielitis o encefalomielitis). La contigüidad de las estructuras del SNC hace que muchas veces se presenten cuadros mixtos<sup>1,2</sup>.

La encefalitis postinfecciosa, encefalomielitis aguda diseminada (EMAD) o encefalitis autoinmunitaria es un proceso desmielinizante agudo, que supone 100-200 casos/año en Estados Unidos (un tercio de las encefalitis descritas en ese país)<sup>2</sup>. Se produce después de infecciones (gripe, varicela, virus exantemáticos) y excepcionalmente tras vacunación<sup>3-5</sup>.

Se reserva el término encefalopatía para definir la alteración del SNC, sin inflamación ni infección, debido a múltiples causas y con alteraciones neurológicas superponibles a las de la encefalitis, lo que dificulta el diagnóstico y la diferenciación de estos cuadros de etiología, pronóstico y manejo terapéutico distintos.

Se revisa los conceptos básicos y de manejo práctico de la encefalitis aguda y postinfecciosa. Se comenta detalladamente la encefalitis por virus del grupo herpes, especialmente por virus herpes simple (VHS), por ser la de mayor morbimortalidad en todos los grupos de edad.

## Epidemiología

La encefalitis es una enfermedad poco frecuente, probablemente infradiagnosticada, cuya in-

cidencia oscila en 0,3-0,5 casos/100.000 habitantes. Más frecuente en niños, ancianos e inmunodeprimidos, algunos autores han descrito incidencias de hasta 10,5 casos/100.000 niños, que alcanzan en el primer año de vida hasta 17 casos 100.000<sup>1,2,6</sup>.

Su incidencia ha ido descendiendo progresivamente con los años, debido a la vacunación infantil sistemática contra virus productores de encefalitis (sarampión, rubéola, varicela zóster [VVZ], gripe y parotiditis) y a un mejor control ambiental de los vectores de transmisión de esta enfermedad.

Muchas son estacionales, como las producidas por enterovirus de predominio a finales de verano y otoño que afectan a los menores de 15 años. Otras están condicionadas por la distribución geográfica de los agentes infecciosos (arbovirus en América, rickettsias en Estados Unidos y en el centro de Europa, etc.) y por el ciclo biológico de los vectores de transmisión (garrapatas, piojos o mosquitos).

Debe conocerse la existencia de encefalitis endémicas regionales, producidas por más de 30 arbovirus y tenerlas en cuenta ante viajeros procedentes de zonas endémicas que se presentan con signos de enfermedad. Su complejidad y su extensión superan el objetivo de este artículo, por lo que se recomienda revisar la bibliografía seleccionada<sup>2,7</sup>.

Se describe ocasionalmente encefalitis esporádicas, como la rabia, que actualmente es una causa excepcional de encefalitis en los países occidentales por un buen control sanitario. Otros casos ocurren en brotes o epidemias, como la encefalitis relacionada con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) de distribu-

ción epidémica, coincidiendo con la pandemia de VIH.

La encefalomiелitis postinfecciosa (EMAD) aparece después del primer año de vida, su mayor incidencia es en los 5-6 años de edad y suele ser secundaria a infecciones respiratorias (gripe, *Mycoplasma pneumoniae* y virus exantemáticos)<sup>5,8</sup>.

## Etiología

Muchos agentes infecciosos pueden producir encefalitis en niños y se identifica un agente infeccioso en un 15-69% de los casos de encefalitis infantiles<sup>2,9-13</sup>.

La etiología está muy relacionada con la edad del paciente:

– En el período neonatal, los cuadros de encefalitis suelen ser parte de una infección sistémica con afección multiorgánica. La etiología más frecuente es la infección por enterovirus, seguida de herpes virus (HSV2, HSV1, VVZ)<sup>10,14</sup>. Suelen ser difíciles de diagnosticar debido a que

las manifestaciones clínicas son muy similares a las que presentan otros cuadros neonatales: infecciones congénitas o encefalopatía neonatal isquémica o metabólica (tabla 1).

– Niños mayores de 1 mes: la causa más frecuente de encefalitis, pasado el período neonatal, es la infección por enterovirus. En general dan cuadros leves y autolimitados, en el seno de una meningitis aséptica que cursa como meningoencefalitis. Otros virus (de las paperas, sarampión, algunos arbovirus, etc.) tienen una clínica similar.

La encefalitis puede ser una complicación rara de una infección frecuente como sucede en 1/1.000 casos de infección por virus de Epstein-Barr (VEB), en la enfermedad por arañazo de gato o en la infección por *Mycoplasma*<sup>9</sup>. Otros virus y algunas bacterias también producen encefalitis (tabla 1).

Algunos virus pueden producir un cuadro de encefalitis infecciosa aguda o desencadenar después de la infección una encefalitis postinfecciosa.

**Tabla 1.** Causas de encefalitis en recién nacidos y niños

Causas de encefalitis o encefalopatía en RN	Frecuencia	Causas de encefalitis en niños > 1 mes	Frecuencia
<b>Infecciones agudas</b>		<b>Infecciones virus</b>	
VHS	++	Enterovirus	+++
Enterovirus	+++	Virus transmitidos por artrópodos	+
Adenovirus	+	VHS	++
<i>Streptococcus</i> grupo B	+	Virus Epstein-Barr	+
<i>Listeria monocytogenes</i>	+	Adenovirus	+
<i>Citrobacter</i> spp.	+	VIH	+
<b>Infecciones congénitas</b>		<b>Infecciones por bacterias</b>	
Toxoplasmosis	+	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	+
Rubéola	+	<i>Borrelia burgdorferi</i>	+
Citomegalovirus	+	<i>Bartonella henselae</i>	+
Sífilis	+	<i>Rickettsia rickettsii</i>	+
<b>Enfermedades metabólicas</b>			
Acidemia propiónica	+		
Acidemia metilmalónica	+		
Alteraciones ciclo de la urea	+		
<b>Alteraciones SNC</b>			
Estatus epiléptico no convulsivo	+		
Isquemia	+		
Hemorragia	+		

Modificada de Long et al<sup>1</sup>.  
 RN: recién nacido; SNC: sistema nervioso central; VHS: virus herpes simple; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

## Lectura rápida



### Concepto

Encefalitis aguda es la inflamación del sistema nervioso central (SNC) secundaria a la acción de múltiples agentes, casi siempre virus con capacidad neurotrópica. Muchos cuadros son leves y autolimitados, otros tienen importante morbilidad asociada.

### Epidemiología

La epidemiología de la encefalitis es muy variada, depende de la edad del paciente, la localización geográfica y la época del año. Dado que muchos de los agentes infecciosos productores de encefalitis (arbovirus, rickettsias, etc.), son transmitidos por vectores (mosquitos, piojos o garrapatas), la epidemiología está condicionada por la localización y ciclo biológico de éstos.



## Lectura rápida



### Etiología

En nuestro país la causa más frecuente de encefalitis es la infección por enterovirus, pero la forma más grave de enfermedad y causa de mayor morbimortalidad es la secundaria a infección por virus herpes simple (VHS).

### Incidencia

La incidencia de encefalitis, aunque probablemente infradiagnosticada, es similar a la de meningitis, por lo que ante toda sospecha de meningitis, se pensará en la posibilidad de que se trate de una encefalitis. A veces es difícil diferenciar estos dos cuadros, y es más típica de la encefalitis la alteración del estado de conciencia.



El sarampión sigue siendo la más importante causa mundial de encefalitis postinfecciosa y afecta a 1/1.000 casos de sarampión, seguido del VVZ. Ocasionalmente aparece tras parotiditis, rubéola, gripe o vacunación.

Algunos virus causan enfermedades neurológicas graves después de permanecer latentes y originan las llamadas infecciones virales lentas del sistema nervioso humano; nos estamos refiriendo, entre otros, a encefalopatía por sida (VIH-1), encefalitis crónicas transmitidas por garrapatas (flavivirus), panencefalitis rubéolica progresiva (rubéola), rabia (*Rhabdovirus*), panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) (sarampión), paraparesia espástica tropical/mielopatía asociada a HTLV-1 (retrovirus HTLV-1), encefalitis por citomegalovirus (CMV), leucoencefalopatía multifocal progresiva (JC) y encefalitis crónica de Rasmussen (CMV, VEB). En estas entidades se encuentra el agente infeccioso responsable originando su replicación en el sistema nervioso central de forma lenta con la consiguiente destrucción del mismo. Los cuadros clínicos son progresivos y habitualmente responsables de una importante morbimortalidad sin existir tratamiento eficaz demostrado para los mismos.

## Patogenia

Se reconocen varios mecanismos patogénicos, dependiendo tanto de la virulencia y el tropismo del agente infeccioso, por el SNC, como por la respuesta inmunológica del huésped a dicha infección.

En las encefalitis agudas el agente infeccioso alcanza el SNC por varias vías:

*Hemática:* en el curso de una infección diseminada, llega al SNC y da lugar a una encefalitis diseminada con lesiones múltiples, como ocurre en el caso de la infección por herpes neonatal o en el sarampión.

*Neuronal retrógrada:* sigue los axones neuronales y da lugar a encefalitis focal, con lesiones específicamente localizadas en las áreas temporales y frontales del SNC, como sucede en la rabia o la infección por VHS.

*Inoculación directa:* secundaria a traumatismo abierto del SNC.

En la EMAD, la lesión se produce por mecanismo autoinmunitario. Es típico del sarampión (panencefalitis esclerosante subaguda), caracterizado por perivulitis y zonas de desmielinización.

Las lesiones anatómicas que se encuentran en pacientes con encefalitis son muy variadas: citólisis, necrosis celular e importante reacción inflamatoria local, con áreas de vasculitis he-

morrágica y necrosis secundarias. Algunos virus condicionan modificaciones celulares, presentándose células gigantes o cuerpos de inclusión como ocurre en el CMV, adenovirus o rabia, de gran ayuda diagnóstica.

Otros agentes causantes de encefalitis (virus, rickettsias y treponemas) producen invasión directa de la pared endotelial, lesionan los vasos, arterias, arteriolas y capilares, causan vasculitis, hemorragia y trombosis y dan lugar a un cuadro de vasculitis del SNC con lesiones superponibles a las encontradas en las enfermedades sistémicas (lupus eritematoso o artritis reumatoide).

## Clínica y diagnóstico diferencial

Las manifestaciones clínicas de encefalitis revelan una alteración de las funciones cerebrales y pueden ser muy variadas, desde alteraciones del comportamiento, que a veces son interpretadas como trastornos psiquiátricos, hasta síntomas neurológicos en todo su espectro, de los más leves a los más graves, y pueden llegar al estupor y coma.

La fiebre permite distinguir entre encefalitis infecciosas y otras causas de encefalopatía que pueden cursar de forma similar.

En el paciente con encefalitis aguda infecciosa se inicia un cuadro prodrómico de: fiebre y cefalea, alteración de la personalidad e irritabilidad que duran unas horas (déficit motores, alteración de pares craneales, parestesias, hemiparesia, convulsiones, ataxia y trastornos del movimiento) y alteración del estado de conciencia, con letargo que en los casos graves progresa a coma y muerte<sup>1,2,10</sup>.

La encefalitis postinfecciosa se caracteriza porque una semana después de un cuadro febril con infección respiratoria, una enfermedad exantemática en remisión o una vacunación reciente, se presenta de forma aguda la afección neurológica. Los síntomas clínicos se producen de forma brusca, no de forma progresiva como describimos para la encefalitis aguda; son indistinguibles de los anteriormente descritos y lo más característico y persistente son las convulsiones<sup>4,8,11,12</sup>.

Ciertos patógenos, como el virus de las paperas y el VHS, pueden manifestarse como una encefalitis aguda, coincidiendo con la fase aguda de la enfermedad (inflamación parotídea) o como una encefalitis postinfecciosa.

Hay muchas causas de encefalopatía que se presentan con síntomas clínicos superponibles y es difícil diferenciarlas de las encefalitis agudas o subagudas, y que deben ser tenidas en cuenta porque requieren un manejo diagnóstico y terapéutico específico (tabla 2).

## Manejo clínico del paciente con encefalitis

El paciente con encefalitis supone un importante reto diagnóstico y terapéutico. El objetivo es tener un alto índice de sospecha y reconocer precozmente y tratar a los que lo precisen. El manejo inicial del paciente con sospecha de encefalitis está condicionado por la edad, debido a su etiología y patogenia diferentes:

**Neonatos.** Tienen una respuesta inespecífica y limitada a muy diferentes agresiones, por eso debe considerarse la posibilidad de encefalitis en cualquier niño con fiebre, rechazo del alimento, irritabilidad, convulsiones, letargo o sepsis. El manejo incluirá los siguientes pasos:

- Valoración de antecedentes maternos: fiebre intraparto o perinatal, lesiones herpéticas genitales o infecciones durante el embarazo pueden orientar a encefalitis por enterovirus, herpesvirus tipo 2 o infecciones congénitas, respectivamente<sup>6,10</sup>.
- Punción lumbar: realizarla a todo neonato con sospecha de encefalitis, tomando siempre una muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) para cultivo de virus, bacterias y técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).
- Aciclovir intravenoso empírico de forma precoz si hay alteración hepática con sospecha de afección multisistémica.
- Pruebas de imagen: en los niños menos graves pueden realizarse otras pruebas para apoyar el diagnóstico: electroencefalograma (EEG), resonancia magnética (RM), e instaurar aciclovir intravenoso sólo cuando se demuestre que no hay respuesta a la antibioterapia de amplio espectro.

**Niños mayores.** Tienen antecedentes y síntomas clínicos más específicos de la enfermedad y se seguirán los siguientes pasos:

- Historia clínica detallada, que es fundamental para el diagnóstico. Se recogerán datos sobre la presencia o no de fiebre y cómo fue la instauración y progresión del cuadro clínico.
- Los antecedentes como vacunación reciente, enfermedades exantemáticas en los días previos, infección respiratoria aguda, infección por EBV, etc., y la búsqueda de antecedentes epidemiológicos sospechosos como época del año, picaduras de insectos o garrapatas, procedencia o viajes recientes a zonas endémicas de encefalitis, todos son imprescindibles para llegar al diagnóstico.
- Exploración física: buscar y describir signos de inflamación parotídea, lesiones cutáneas (eritema crónico migrante, petequias), lesio-

nes de picaduras, hepatosplenomegalia, faringitis, poliadenopatías, síntomas respiratorios, etc.

- Exploración neurológica: será exhaustiva valorando de forma objetiva (escala de Glasgow) la situación del paciente: estado de conciencia, alteraciones motrices o sensitivas, parálisis de pares craneales, movimientos anormales, etc., y haciendo reevaluación periódica, ya que su situación puede cambiar en pocas horas.
- Pruebas complementarias.

## Pruebas complementarias

Es difícil llegar al diagnóstico etiológico de las encefalitis, pese a realizar las pruebas diagnósticas indicadas (tabla 3).

**Tabla 2.** Situaciones clínicas que pueden parecer una encefalitis

<b>Encefalopatía tóxica</b>
Shigella
Tos ferina
Campylobacter spp.
Salmonella spp.
Síndrome de Reye
Intoxicación aguda
Intoxicación por plomo
Shock por hiperpirexia
<b>Errores congénitos del metabolismo</b>
Déficit de ornitintrascarbamilasa en la forma heterocigota
Acidemia glutárica tipo 1
Déficit de acetil coenzima A deshidrogenasa (MCDA)
Síndrome MELAS (encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y accidentes cerebrovasculares)
Porfiria aguda intermitente
<b>Vasculitis del SNC</b>
Panarteritis nudosa
Lupus eritematoso diseminado
<b>Otras alteraciones del SNC</b>
Tumor (glioma)
Hemorragia intracraneal
Seudotumor cerebral
Trombosis intracraneal
Migraña

SNC sistema nervioso central.  
Modificada de: Long SS, Pickerig LK, Prober, editores.  
En: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases.  
Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003.

## Lectura rápida



### Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de encefalitis en niños son múltiples, debe pensarse en ella ante un paciente con fiebre que presenta de forma progresiva síntomas de alteración del comportamiento (comportamiento agresivo, desorientación, alteración del lenguaje, dificultad para lectura, escritura o cálculo), alteración del nivel de conciencia acompañado de afección neurológica focal (parálisis de pares craneales, hemiplejía o hemiparesia) o difusa (convulsiones) que suele ser progresiva y puede llegar a estupor y coma. En los recién nacidos los síntomas son muy inespecíficos y cursa con clínica superponible a la sepsis neonatal u otras infecciones congénitas, por lo que si no hay un alto índice de sospecha, pueden no diagnosticarse.



## Lectura rápida



### Diagnóstico

El manejo de la encefalitis es un importante reto diagnóstico y terapéutico. Por una parte hay un amplio abanico de enfermedades no infecciosas que producen alteración del SNC (encefalopatías) que requieren un manejo diagnóstico y terapéutico específicos. Por otra, hay algunas encefalitis que son tratables, y de su diagnóstico y tratamiento precoces dependerán la supervivencia y el pronóstico del paciente.

El diagnóstico basado en los antecedentes, manifestaciones clínicas y exploración del paciente se apoya en: el laboratorio (estudio de LCR y determinación de PCR para virus y bacterias), técnicas de imagen RM, técnica de elección, y TC, estudios de EEG y determinación de seroconversión frente a agentes sospechosos de encefalitis (virus, rickettsias, *Mycoplasma*).

### Estudio del LCR

Suele estar alterado aunque no se correlaciona con la gravedad del cuadro. Hay presencia de leucocitos de predominio linfocítico en LCR (< 200 células/ml), la glucorraquia suele ser normal o encontrarse levemente disminuida, y la proteinorraquia normal o discretamente elevada. En encefalitis por virus del grupo herpes que producen hemorragia y necrosis hay proteinorraquia muy importante y hematíes en LCR.

### Técnicas de PCR en LCR

Para detección de ADN viral, permite el diagnóstico de infección por enterovirus, virus del grupo herpes (HSV1, HSV2, CMV, HHV6, HHV7, EBV) y algunos arbovirus. Sus altas sensibilidad (> 95%) y especificidad (100%) para el diagnóstico de encefalitis por VHS la han convertido en la técnica de elección para el diagnóstico, desplazando a la biopsia cerebral<sup>15,16</sup>.

### Resonancia magnética

Es la prueba de imagen de elección para el estudio de infecciones del SNC. Detecta antes

que la tomografía computarizada (TC) los cambios en el parénquima cerebral y define con mayor exactitud la extensión de las lesiones. Puede detectar precozmente lesiones desmielinizantes, lo que permite diferenciar una lesión aguda de una encefalitis postinfecciosa<sup>17,18</sup>.

### Tomografía computarizada

Útil para descartar procesos intracraneales que simulen una encefalitis (abscesos, tumores intracraneales). No detecta las lesiones cerebrales en la fase precoz, por lo que se utiliza con mejor rendimiento diagnóstico la RM.

### Electroencefalograma

Muchos pacientes con encefalitis tienen convulsiones y alteraciones electroencefalográficas, suelen ser descargas localizadas o difusas sobre un ritmo de base lento. Suelen preceder a las lesiones que aparecen en RM y TC. Localizadas en lóbulos temporales son muy indicativas de encefalitis herpética, aunque su ausencia no es excluyente.

### Estudio serológico

En fase aguda de la enfermedad y en la de convalecencia, no ayuda en el diagnóstico inicial ni para tomar una decisión terapéutica, pero es útil para el diagnóstico retrospectivo y estudios epidemiológicos<sup>19,20</sup>. Actualmente puede detectarse producción intratecal de anticuerpos, si son IgM deben dar el diagnóstico etiológico, se comenta más adelante.

### Histopatología

Actualmente reservado para cuadros de mala evolución sin diagnóstico con sospecha de enfermedad desmielinizante o de una infección por virus lentos o encefalopatía espongiiforme.

### Otras

Revisar cuidadosamente las causas no infecciosas de encefalopatía que indiquen encefalitis requiere técnicas diagnósticas y tratamientos específicos: tumores, hemorragias, abscesos intracraneales, enfermedades neurológicas, metabólicas o tóxicas (tabla 2). En un futuro se podrán realizar en la práctica clínica asistencial el diagnóstico mediante *microarrays*<sup>21</sup>.

## Prevención

Sigue siendo de gran importancia en pacientes con encefalitis y se basa en cuatro puntos.

### Vacunación

La vacunación masiva contra parotiditis, sarampión y rubéola ha llevado a un descenso drástico de encefalitis de esta etiología. El virus

**Tabla 3.** Valoración diagnóstica del paciente con encefalitis

<p><b>Presión del LCR</b></p> <p>Bioquímica y citología</p> <p>Cultivo de virus y bacterias</p> <p>Considera panel de PCR (virus, micobacterias)</p> <p>Considerar inmunoglobulinas</p> <p>Considerar producción intratecal de anticuerpos</p> <p>Considerar análisis básico de proteínas derivadas de la mielina</p>
<p><b>Recogida de muestras para otros cultivos</b></p> <p>Hemocultivos</p> <p>Cultivos nasofaríngeos y de heces para virus</p> <p>Considerar cultivos de sangre, <i>buffy coat</i> y orina para virus</p>
<p><b>Realizar cribado metabólico</b></p> <p>Electrolitos en suero</p> <p>Glucemia</p> <p>pH sanguíneo</p> <p>Amonio en plasma</p> <p>Estudios de tóxicos en sangre y orina</p>
<p><b>Realizar resonancia magnética</b></p>
<p><b>Recoger suero en la fase aguda y otro en la de convalecencia</b></p> <p>Realizar serología de <i>Mycoplasma</i></p>
<p><b>Comunicarlo a los vigilantes de epidemiología</b></p>

LCR: líquido cefalorraquídeo; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.



de la poliomielitis y sus complicaciones han sido prácticamente eliminados del mundo.

### Control y eliminación de vectores

Se toman medidas contra mosquitos transmisores que son eficaces en la prevención de encefalitis en zonas endémicas: insecticidas, repelentes potentes, mosquiteras impregnadas en repelentes.

### Profilaxis postexposición

Para evitar la encefalitis por rabia, está indicada la profilaxis preexposición y postexposición en expuestos a rabia como única forma de evitar la muerte.

### Manejo adecuado de los productos derivados de la carne

Para evitar encefalopatía esponjiforme (“enfermedad de la vacas locas”).

## Tratamiento

El tratamiento del paciente con encefalitis es complejo, por lo que es recomendable un manejo multidisciplinario, consultando si es posible a especialistas de neurología, enfermedades infecciosas, neurocirugía y otras.

Muchas veces el paciente en la fase aguda requiere cuidados intensivos para apoyo cardiorespiratorio, tratamiento anticonvulsivo y manejo de la hipertensión craneal.

Será específico del agente etiológico e individualizado según la situación clínica del paciente:

- Aciclovir intravenoso para encefalitis de virus del grupo herpes. También se trata la encefalitis posvaricélica, aunque probablemente sea un cuadro autoinmunitario que no se beneficie de dicho tratamiento<sup>22,23</sup>.
- Ganciclovir y foscarnet intravenosos para el tratamiento de encefalitis por CMV<sup>1,2</sup>.
- Corticoides e inmunomoduladores. Para la encefalitis postinfecciosa se ha utilizado diferentes inmunomoduladores, corticoides a dosis elevadas e inmunoglobulina hiperinmune, con varios estudios de resultados diversos, sin tener en el momento actual evidencia que permita hacer recomendaciones basadas en la evidencia científica. Será una decisión individualizada para la situación de cada paciente<sup>24,25</sup>.

## Encefalitis por virus herpes simple

La encefalitis herpética (HSE) es una enfermedad poco frecuente, secundaria a la infec-

ción del sistema nervioso central por virus del herpes simple (VHS), que revisamos específicamente por ser causa de importante morbilidad y el interés de su reconocimiento precoz y tratamiento adecuados.

### Epidemiología

La encefalitis aguda en el niño mayor de 6 meses y en el adulto puede estar originada por múltiples virus, de los que destaca herpes simplex tipo 1 (VHS-1) por su mayor morbimortalidad. Su distribución es bimodal, y un tercio de los casos sucede antes de los 20 años y un 50%, después de los 50 años. Esta distribución se debe a una primera etapa en que los casos suceden como consecuencia de la primoinfección y en la segunda etapa donde se deben a reactivación, sucediendo el pico máximo en torno a los 60-65 años. A pesar de todo, la incidencia es poco frecuente en la población general (1/250.000 en Estados Unidos y 2,5/10<sup>6</sup> en Suiza)<sup>26</sup>.

Otros agentes que originan encefalitis aguda son otros virus de la familia de los herpes como el herpes virus tipo 2 (VHS-2), que habitualmente producen encefalitis en el contexto de la primoinfección, CMV, VEB, VVZ y los herpesvirus humanos tipos (HHV) 6, 7 y 8<sup>27</sup>.

### Patogenia

Los herpesvirus llegan al sistema nervioso central (SNC) a través de tracto olfatorio en el caso del VHS-1<sup>25</sup>; no obstante, el mecanismo por el que el virus alcanza el SNC es desconocido. En el caso de la reactivación, podría llegar a través de los nervios tentoriales hasta la fosa craneal anterior y medial. En el caso de la primoinfección, el virus invadiría los bulbos olfatorios a través de la nariz y desde allí se diseminaría a los lóbulos temporales mediales y órbito-frontales. El VHS -1 puede detectarse por PCR de múltiples zonas de parénquima cerebral en necropsias de sujetos seropositivos para VHS -1 que han fallecido por causas distintas de encefalitis sin síntomas neurológicos, como los bulbos olfatorios, el *gyrus rectus*, y las áreas límbicas. Se postula que esas zonas se comportarían como un reservorio del virus dentro del SNC y pueden reactivarse y originar la encefalitis<sup>26</sup>. En el caso del recién nacido y los inmunodeprimidos, se puede producir una diseminación multiorgánica que afecte a otros tejidos como hígado, riñón, pulmón, etc.

El VHS-2 se diseminaría desde la mucosa genital a través de los ganglios sacros y desde allí al SNC. En el recién nacido lo haría por el contacto con mucosas y desde allí de forma sistémica se produciría la infección diseminada<sup>10</sup>. La infección origina en el parénquima cerebral inflamación, congestión y/o hemorragia; las cé-

## Lectura rápida



La encefalitis postinfecciosa es un proceso inflamatorio del SNC, de etiología autoinmunitaria, caracterizado porque una semana después de un cuadro febril con infección respiratoria, una enfermedad exantemática en remisión o una vacunación reciente se presenta de forma aguda afección neurológica. Los síntomas clínicos se producen de forma brusca y son indistinguibles de los de las encefalitis, aunque lo más característico y persistente son las convulsiones. Su manejo diagnóstico es igual al de la encefalitis infecciosa y su tratamiento está basado en inmunomoduladores (corticoides y gammaglobulina a dosis elevadas).



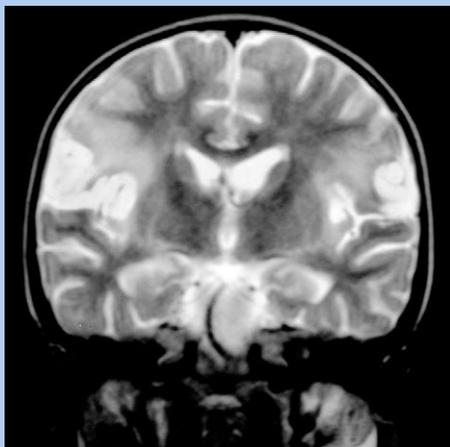
## Lectura rápida



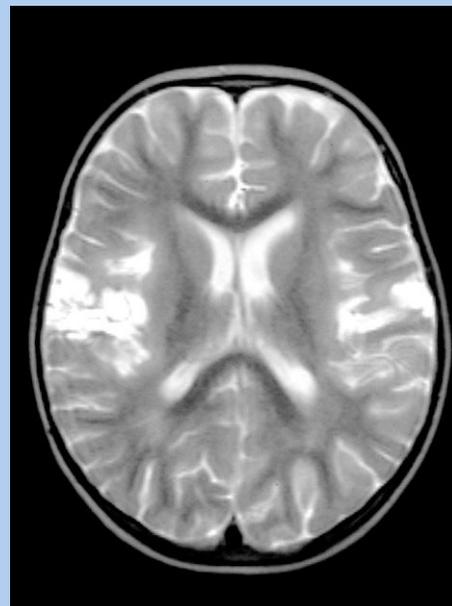
### Tratamiento

Ante un paciente con encefalitis, hay que revisar las causas tratables, aunque puedan ser infrecuentes (encefalitis por VHS, *Mycoplasma* en el 0,1% de las infecciones, VHS, VH-6, VH-7, etc.) y tener en cuenta otras causas no infecciosas de encefalopatía, que tienen clínica de encefalitis y son tratables: tumores, hemorragias, abscesos intracraneales, enfermedades metabólicas o tóxicas.

La complejidad y gravedad de estos cuadros hacen recomendable que el paciente sea manejado por un equipo multidisciplinario (neurólogo, especialista en enfermedades infecciosas, neurocirujanos, rehabilitadores y otros especialistas) y en la fase aguda, UCI por poder necesitar apoyo respiratorio y un tratamiento de la posible hipertensión intracraneal.



**Figura 1.** Resonancia magnética de encefalitis herpética por HVS-1 (herpes virus tipo 1). Corte coronal y sagital donde se aprecian las imágenes típicas de hiperseñal en T2 en la zona inferior y medial de ambos lóbulos temporales.



lulas pierden la membrana plasmática parcialmente produciéndose microscópicamente una transformación a células gigantes multinucleadas. En aproximadamente 2 semanas se origina una franca necrosis y licuefacción y en etapas más avanzadas se producen infiltrados de células mononucleares perivasculares en las zonas subaracnoideas, gliosis y neuronofagia. En un 50% de los pacientes pueden encontrarse inclusiones intranucleares (Cowdry tipo A), lo cual es diagnóstico de infección viral<sup>28</sup>.

### Clínica

Se caracteriza por síntomas neurológicos con alteración del nivel de conciencia, cambios significativos de personalidad, disfunción cognitiva o síntomas neurológicos focales. El cuadro se acompaña en la mayoría de las veces de fiebre o febrícula y, aunque no es patognomónico de encefalitis aguda, debe orientar al diagnóstico para iniciar un tratamiento precoz, del que dependerá el pronóstico en la mayoría de los casos. Las convulsiones focales o generalizadas ocurren en sólo dos tercios de los pacientes con encefalitis confirmada<sup>28</sup>.

### Diagnóstico

El diagnóstico fundamentalmente se basa en demostrar la infección mediante pruebas de laboratorio. Antes de la disponibilidad de la biología molecular, el estándar para el diagnóstico era el aislamiento viral mediante biopsia cerebral. Actualmente esto ha sido desplazado por la amplificación en el LCR mediante PCR del genoma viral. Esta técnica tiene una sensibilidad del 98% y una especificidad del 94%, con

un valor predictivo positivo de 95% y un valor predictivo negativo del 98%. La sensibilidad de esta prueba depende del momento de su realización, y tiene más rentabilidad entre el sexto y el décimo día del inicio de los síntomas y pierde sensibilidad si se realiza demasiado precozmente (antes de 72 h del inicio de la clínica) o muy tarde, así como si se realiza después de haber empezado tratamiento específico con antivirales (aciclovir). Los resultados deben interpretarse siempre en el contexto del paciente. Si el paciente tiene poca probabilidad de una encefalitis, un falso negativo se reduce por debajo del 1%; sin embargo, si el paciente tiene alta probabilidad de encefalitis (p. ej., presenta RM y EEG característicos), una PCR negativa puede significar un 5% de falsos negativos. Esto es importante considerarlo a la hora de valorar la interrupción del tratamiento y antes de hacerlo repetir una nueva PCR en el LCR en una nueva determinación, después de 72 h de la instauración de la clínica<sup>26</sup>.

La PCR cuantitativa sirve como marcador pronóstico de la infección. Si el paciente tiene VHS-1 > 100 copias/μl (un elevado número de copias), la duración de los síntomas, así como la alteración del nivel de conciencia y la posibilidad de alteración en la TC será mayor que si las copias son pocas.

Otras técnicas para apoyar el diagnóstico son útiles, como la neuroimagen mediante RM, el EEG y las características del LCR.

El LCR suele presentar pleocitosis entre 10-500 cel/μl en un 85%, si bien la ausencia de celularidad no excluye el diagnóstico. También suele encontrarse hiperproteinorraquia (60-



700 mg/dl) en el 80% de los pacientes. La glu-  
corraquia puede estar moderadamente dismi-  
nuida (30-40 mg/dl). El VHS no suele crecer  
en el LCR.

En cuanto a las pruebas de neuroimagen, es la  
RM la técnica más útil por su sensibilidad y  
por la precocidad con que en ella se ven las le-  
siones, a diferencia de la TC. En la RM son tí-  
picas las imágenes de hiperseñal en T2 en la  
zona inferior y medial del lóbulo temporal ex-  
tendiéndose hacia la ínsula (fig. 1)<sup>17,18</sup>.

Con respecto a las alteraciones encontradas en  
el EEG, la sensibilidad es de un 84% y la es-  
pecificidad, de un 32,5%. Podemos encontrar  
un enlentecimiento de la actividad de forma  
generalizada, seguido posteriormente de on-  
das paroxísticas o procesos trifásicos de pre-  
dominio temporal. En algunas circunstancias  
aparecen descargas epileptiformes periódicas,  
con una intensidad de 2-3 Hz, originadas en  
el lóbulo temporal. La ausencia de alteración  
en el EEG no excluye la posibilidad de una  
encefalitis, así como la resolución de las ano-  
malías tampoco se correlaciona con la recupe-  
ración clínica.

La cuantificación de la producción intratecal  
de anticuerpos puede servir para diagnóstico si  
no se ha podido realizarlo de forma precoz  
mediante PCR. En este caso podemos encon-  
trarnos IgM en LCR si se trata de una pri-  
mo infección, o aumento de IgG cuadruplican-  
do los títulos en LCR en 3 semanas si se trata  
de una reactivación de una infección previa.  
También el aumento de anticuerpos en LCR  
proporcionalmente a los anticuerpos en suero  
indica producción intratecal de IgG en res-  
puesta a una infección en este compartimento.

**Diagnóstico diferencial**

El diagnóstico diferencial de una encefalitis  
aguda por VHS debe realizarse con múltiples  
procesos, algunos de los cuales es importante  
diagnosticar, ya que están originados por cau-  
sas tratables (tabla 4)<sup>29</sup>.

**Tratamiento**

El aciclovir intravenoso a una dosis de 10  
mg/kg/8 h durante 14-21 días<sup>28</sup> es el antiviral  
indicado en el caso de encefalitis por VHS-1 y  
2. Su eficacia y mejoría en la morbimortalidad

**Tabla 4.** Enfermedades que parecen encefalitis por herpes virus<sup>29</sup>

Enfermedades tratables (n = 46) <sup>a</sup>	Enfermedades intratables (n = 49) <sup>a</sup>
<b>Empiema absceso/subdural</b>	Enfermedad vascular 11
Bacterias 5	Encefalopatía tóxica 5
Listeria 1	Síndrome de Reye 1
Hongos 2	Viral (n = 40)
Micoplasma 2	<b>Infección por arbovirus</b>
Tuberculosis 6	Encefalitis S. Luis 7
Criptocosis 3	Encefalitis equina del Oeste 3
Rickettsiosis 2	Encefalitis de California 4
Toxoplasmosis 1	Encefalitis equina del Este 2
Mucormicosis 1	<b>Otros virus herpes</b>
Meningitis meningocócica 1	Virus Epstein-Barr 8
<b>Otros virus</b>	<b>Otros virus</b>
Citomegalovirus 1	Virus de la parotiditis 3
Influenza A 4	Adenovirus 1
Echovirus <sup>b</sup> 3	Leucoencefalopatía multifocal progresiva 1
Tumor 5	Coriomeningitis linfocitaria 1
Hematoma subdural 2	Panencefalitis esclerosante subaguda 2
Lupus eritematoso sistémico 1	
Leucodistrofia adrenal 6	

<sup>a</sup>De 432 pacientes estudiados.

<sup>b</sup>Terapia en investigación.

**Lectura rápida**



**Encefalitis herpética**

La encefalitis herpética es una enfermedad poco frecuente, secundaria a la infección del sistema nervioso central por VHS, y es la de mayor morbimortalidad en todos los grupos de edad. Su mortalidad es del 70% en los pacientes no tratados, y las secuelas neurológicas entre los que sobreviven son importantes y muy frecuentes, solamente el 2,5% de los supervivientes no tratados recuperan completamente sus funciones neurológicas. Por eso es imprescindible su diagnóstico precoz y tratamiento inmediatos.

El diagnóstico de encefalitis por VHS se realiza mediante PCR en LCR, técnica de altas especificidad y sensibilidad, superiores al 95% en la primera semana de enfermedad. Su negatividad no excluye totalmente la infección, por lo que ante sospecha fundada y apoyada por otras técnicas (RM y EEG) es obligado tratar. El tratamiento de elección es aciclovir intravenoso 10 mg/kg/8 h durante 14-21 días.



## Bibliografía recomendada

**Whitley RJ. Viral infections of the central nervous system.** En: Gersho AA, Hotez PJ, Katz SL, editores. *Krugman's infectious diseases of children*. 11.ª ed. Philadelphia: Mosby; 2004. p. 855-78.

*Excelente capítulo dedicado a las infecciones del sistema nervioso central, de un libro clásico, Krugman, y de obligado estudio para los interesados en las enfermedades infecciosas pediátricas.*

**Romero JR, Newland JG. Viral meningitis and encephalitis: traditional and emerging viral agents.** *Semin Pediatr Infect Dis*. 2003;14:72-82.

*Una interesante revisión de las encefalitis, especialmente por arbovirus, tema poco conocido en nuestro medio. El artículo está dentro de una monografía de la revista Seminars in Pediatric Infectious Disease de 2003, dedicada a infecciones del SNC.*

**Dewhurst S. Human Herpesvirus type 6 and Human Herpesvirus type 7 infections of the central nervous system.** *Herpes*. 2004;11 Suppl 2:A105-11.

*En este artículo se hace una revisión de las enfermedades neurológicas que el herpes humano 6 y el 7.*

**Tyler KL. Herpes simplex virus infections of the Central Nervous System: Encephalitis and meningitis, including Mollaret's.** *Herpes*. 2004;11 Suppl 2:A57-64.

*Artículo de revisión actualizado que da una visión práctica haciendo recomendaciones a modo de categorías en cuanto al diagnóstico y tratamiento de la encefalitis por herpes simplex. Se analiza también la recaída, el pronóstico y la meningitis aséptica recurrente.*

superan a la vidarabina. El tratamiento se debe iniciar lo antes posible, en cuanto se tenga la sospecha diagnóstica ya en el cuarto de urgencias<sup>23,30</sup>, dada su repercusión en el pronóstico. En encefalitis por HHV-6 el aciclovir es menos eficaz que ganciclovir y en caso de HHV-7 el antiviral de elección será foscarnet<sup>31</sup>.

No hay consenso en cuanto a la necesidad de realizar LCR de control al final del tratamiento (14 días) para monitorizar la positividad de la PCR; ésta suele ser negativa y ello no excluye la posibilidad de una recaída posterior. Las recaídas son más frecuentes en los niños (26%) que en los adultos (12%) y consisten en deterioro clínico. Se barajan dos mecanismos patogénicos: persistencia del virus en el SNC o un mecanismo de tipo inflamatorio mediado inmunológicamente. No se conoce la causa por la que puede suceder y no parece relacionada con una resistencia al tratamiento, ya que los virus aislados de nuevo son sensibles a aciclovir. Actualmente está en estudio mediante ensayos clínicos promovidos por el Grupo Colaborativo de Terapia Antiviral (CASG 204) la utilidad de ampliar el tratamiento antiviral hasta 90 días con valaciclovir oral<sup>26</sup>.

### Pronóstico

Los factores que influyen en el pronóstico una vez que se realiza tratamiento con aciclovir son los siguientes<sup>26</sup>:

- Edad: mejor pronóstico a edades más tempranas.
- Nivel de conciencia en el momento de la presentación clínica: si éste es < 6 según la escala de Glasgow, el pronóstico es peor.
- Duración de la encefalitis en el momento en que se inicia el tratamiento antiviral: es peor si se inicia después de 4 días del comienzo de los síntomas, y la supervivencia disminuye de un 92 a un 72%.
- Carga viral: peor si la PCR cuantitativa en LCR es mayor.

## Bibliografía



- Importante
- Muy importante
- Epidemiología

1. ● Willoughby RE. Encephalitis, meningoencephalitis and postinfectious encephalomyelitis. En: Long SS, Pickering LK, Prober CHG, editores. *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. 2.ª ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003. p. 291-6.
2. ●● Whitley RJ. Viral Infections of the Central Nervous System. En: Gersho AA, Hotez PJ, Katz SL, editores. *Krugman's*

- Infectious Diseases of Children*. 11.ª ed. Philadelphia: Mosby; 2004. p. 855-78.
3. Garg RK. Acute disseminated encephalomyelitis. *Postgrad Med J*. 2003;79:11-7.
4. Trenembaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis. A long term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology*. 2002;59:1224-31.
5. Feigin RD. Pediatric infections of the central nervous system. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2003;14:72-107.
6. Koskiniemi M, Rautonem J, Lehtokski-Lehtiniemi E. Epidemiology of encephalitis in children: a 20 year survey. *Ann Neurology*. 1991;29:492-7.
7. Romero JR, Newland JG. Viral meningitis and encephalitis: traditional and emerging viral agents. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2003;14:72-82.
8. ● Russell CD. Acute disseminated encephalomyelitis. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2003;14:90-5.
9. Bitnum A, Ford-Jones E, Blaser S, et al. *Mycoplasma pneumoniae* Encephalitis. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2003;14:96-107.
10. ●● Kimberlin D. Herpes Simplex Virus, meningitis and encephalitis in neonates. *Herpes*. 2004;11 Suppl 2:A65-76.
11. Johnson RT, Griffin DE, Hirsch RI. Measles encephalomyelitis clinical and immunologic studies. *N Engl J Med*. 1982;310:137-41.
12. Hynson JL, Coleman LT. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology*. 2001;56:1308-12.
13. Dale RC, Church AJ, Cardoso F. Poststreptococcal acute disseminated encephalomyelitis with basal ganglia involvement and autoreactive antibasal ganglia antibodies. *Ann Neurol*. 2001;50:588-95.
14. Kimberlin DW. Herpes simplex virus infections of central nervous system. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2003;14:83-9.
15. Rowley AH, Whitley RJ, Lakerman FD. Rapid detection of Herpes-simplex-virus DNA in cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex encephalitis. *Lancet*. 1990;335:440-1.
16. Atkins JT. HSV PCR for CNS infections. Pearls and pitfalls. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:823-4.
17. Hunter JV, Morris MC. Neuroimaging of central nervous system infections. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2003;14:140-64.
18. Tokunga Y, Kira R, Takemoto M. Diagnostic usefulness of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in influenza associated acute encephalopathy or encephalitis. *Brain Dev*. 2000;22: 451-3.
19. Bitnum A, Ford-Jones EL, Martin P. Acute childhood encephalitis and *Mycoplasma pneumoniae*. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1674-84.
20. ● Murphy SNK, Faden HS, Cohen ME. Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics*. 2002;110:21.
21. Boriskin YS, Rice PS, Stabler RA, Hinds J, Al-Ghusein H, Vass K, et al. DNA microarrays for virus detection in cases of central nervous system infection. *J Clin Microbiol*. 2004;42:5811-8.
22. Kimberlin DW, Lin C-Y, Jacobs RF. The safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics*. 2001;108:230-8.
23. Benson PC, Swadron SP. Empiric acyclovir is infrequently initiated in the emergency department to patients ultimately diagnosed with encephalitis. *Ann Emerg Med*. 2006;47:100-5.
24. Martínez A, Ramos JT, Rojo P, et al. Respuesta espectacular de una encefalomielite aguda diseminada tras altas dosis de esteroides. *An Pediatr (Barc)*. 2005;63:134-5.
25. Stonehouse M, Gupta G, Wassmer E, et al. Acute disseminated encephalomyelitis. Recognition in the hands of general paediatricians. *Arch Dis Child*. 2003;88:122-4.
26. ●● Tyler KL. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: Encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *Herpes*. 2004;11 Suppl 2:A57-64.
27. Ibrahim AI, Obeid MT, Jouma MJ, Roemer K, Mueller-Lantzsch N, Gärtner BC. Prevalence of Herpes Simplex Virus (types 1 and 2), Varicella-Zoster virus, Cytomegalovirus, and Human Herpesvirus 6 and 7 DNA in cerebrospinal fluid of Middle Eastern patients with encephalitis. *J Clin Microbiol*. 2005;4:172-4.
28. ●● Whitley RJ, Kimberlin DW. Herpes simplex encephalitis: children and adolescents. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2005;16:17-23.
29. Whitley RJ, Gnann JW. Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens. *Lancet*. 2002;359:507-13.
30. ● Luzondo RJ, Andrade E, Alfonso I, et al. Treatment of herpes simplex encephalitis in children. *Rev Neurol*. 2006;42:S103-7.
31. ● Ward KN. Human herpesviruses-6 and 7 infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2005;18:247-52.