

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Encefalitis viral

RESUMEN

Dr. Edgar M. Rosete Sandoval¹

Dra. Laura Mejía Domínguez¹

Dr. Alfredo Morayta Ramírez²

Dr. César Misael Gómez

Altamirano³

Dr. Fernando Gómez Gallegos⁴

Se conoce así a la infección del parénquima cerebral de etiología viral. La morbilidad y mortalidad es elevada y produce secuelas a largo plazo. Es más común en la primera década de la vida. No existe un patrón epidemiológico identificado debido a que existen diferentes agentes etiológicos causantes y a la dificultad para un aislamiento específico. No obstante, 85-90% de los casos corresponden a enterovirus; también pueden ser debidos a virus del grupo herpes, parotiditis y sarampión. Los individuos con inmunocompromiso tienen mayor riesgo de presentarla; sin embargo, los pacientes inmunocompetentes representan el mayor número de casos.

La infección ocurre después de una viremia, de una inoculación directa del virus o después del contacto con terminaciones nerviosas libres en sitios especializados. El cuadro clínico común en la mayoría de encefalitis incluye: fiebre, cefalea, alteración del estado de alerta, desorientación, trastornos de la conducta y del lenguaje. Los signos neurológicos pueden ser focales o difusos, pudiendo incluir crisis convulsivas parciales o generalizadas. La etiología puede sugerirse con base al tropismo celular característico de cada virus.

Para realizar el diagnóstico hay que identificar una posible exposición a un caso índice, antecedentes de picaduras de mosquitos o mordedura de un animal. El examen de líquido cefalorraquídeo (LCR) es esencial para confirmar el diagnóstico; además, se realiza exudado faringeo, uro y coprocultivo para búsqueda de adenovirus y enterovirus; las determinaciones deben realizarse en muestras pareadas en LCR y suero. Otras pruebas importantes son la reacción en cadena de polimerasa (PCR) y la prueba de PCR con enzima transcriptasa reversa (RT-PCR).

El tratamiento de la encefalitis viral se enfoca a medidas de soporte: analgésicos, antipiréticos, mantener estado hidroelectrolítico adecuado, apoyo nutricional, control de crisis convulsivas, monitoreo de presión intracraneana. Son pocos los patógenos virales para los que se dispone de un tratamiento específico: en el caso de VHS aciclovir, y para CMV ganciclovir. La aplicación de vacunas puede funcionar como medida profiláctica; sin embargo, no existen vacunas para todos los patógenos virales que potencialmente pueden causar ésta infección; actualmente se realiza vacunación para polio, sarampión, paperas, rubéola, varicela, rabia e influenza A y B.

Palabras clave: encefalitis, enterovirus, aciclovir, ganciclovir.

ABSTRACT

Infection of the cerebral parenchyma of viral etiology is known as viral encephalitis. It has a high degree of morbidity and mortality and produces long term sequels. It appears mostly during the first ten years of life. No epidemiological pattern has been identified due to the existence of different etiological agents that cannot be specifically isolated. Although 85–90% of cases are caused by enterovirus, they can also be due to viruses of the herpes, parotiditis and measles group. Individuals with low immunity are at greater risk of acquiring this condition, although most cases are found in immunocompetent patients.

The infection occurs after a viremia, after a direct inoculation of the virus, or after contact with free nerve endings in specialized sites. The common clinical picture in most encephalitis cases includes high temperature, headache, alterations in the level of consciousness, confusion, disorientation, conduct and language disorders. Neurological signs can be either focal or diffused and may include partial or generalized convulsive crises. The etiology may be suggested by the cellular tropism characteristic of each virus.

Diagnosis requires determining a possible exposure to an index case, a history of mosquito bites or of having been bitten by an animal. Examination of cerebrospinal fluid (CSF) is essential in confirming diagnoses, as are throat, urine, and faecal cultures in search of adenovirus and enterovirus. Determination of results in CSF and serum requires testing in pairs. Other important tests are Polymerase Chain Reaction (PCR) and the test of Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR). The treatment of viral encephalitis is geared towards support measures: analgesics, febrifuges, maintaining an appropriate hydroelectrolytic balance, nutritional support, control of convulsive crises, monitoring intracranial pressure. Few viral pathogens can be specifically treated. In cases of HSV Aciclovir is indicated and in those of CMV Ganciclovir is provided. Vaccine application can serve as a prophylactic measure, but there are no vaccines for all viral pathogens that potentially can cause infection. At present, vaccination is available for polio, measles, mumps, rubella, chicken pox, rabies and influenza A and B.

Key words: encephalitis, enterovirus, Aciclovir, Ganciclovir.

**1Residente de Infectología
Pediátrica, C.M.N. “20 de noviembre”, I.S.S.S.T.E.**

2Jefe del servicio de Infectología Pediátrica, C.M.N. “20 de noviembre”, I.S.S.S.T.E.

3Infectólogo pediatra, Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia, Secretaría de Salud. C.M.N. “20 de noviembre”, I.S.S.S.T.E.

4Médico pediatra

Correspondencia:

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre
Felix Cuevas No. 540
Col. del Valle C.P. 03229
Tel. 52 00 50 03

INTRODUCCIÓN

La encefalitis viral es una inflamación que involucra al parénquima cerebral. La evidencia de esta inflamación se puede conseguir con la historia clínica, exploración física del paciente y los exámenes de laboratorio. Los datos clínicos distintivos de la encefalitis incluyen fiebre, cefalea y disfunción cerebral, la cual se manifiesta como disminución del nivel de conciencia, déficit neurológico focal, o crisis convulsivas focalizadas o generalizadas. Puede ser aguda, subaguda o crónica, y su causa puede ser infecciosa o no infecciosa. Dentro de la población pediátrica, la mayor parte de los casos de encefalitis son agudos e infecciosos¹.

Aunque meningitis y encefalitis se consideran dos entidades separadas, en realidad la inflamación de las meninges frecuentemente se disemina al parénquima cerebral contiguo, y la inflamación del parénquima cerebral frecuentemente involucra a las meninges. Lo anterior se observa en casos de meningitis en los cuales se presentan crisis convulsivas y encefalopatía, mientras que en pacientes con encefalitis frecuentemente existe pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En este sentido, la mayor parte de casos de meningitis o encefalitis son “meningoencefalitis”. Sin embargo, a pesar de esta realidad neuropatológica, aún es útil considerar meningitis y encefalitis por separado, dependiendo de qué predomine en cada caso, y los agentes etiológicos para estas enfermedades coinciden en su mayoría así como con su tiempo de evolución, lo que genera enfermedades agudas, subagudas o crónicas.

Potencialmente, la mayor parte de los virus pueden llegar a causar afectación meníngea y encefálica, conocida como meningoencefalitis aséptica. El término dependerá de si se acompaña o no de datos de irritación meníngea, y desde el punto de vista de laboratorio no llega a existir una diferencia significativa en el líquido cefalorraquídeo. En términos generales, no se encuentran bacterias en el líquido cefalorraquídeo (LCR), y las alteraciones en el citoquímico son las siguientes: pleocitosis a expensas de linfocitos,

con el resto de los parámetros normales o con alguna alteración específica, dependiendo de la etiología viral. La invasión del sistema nervioso central (SNC) está relacionada con un desequilibrio en los mecanismos de defensa del hospedero, además de los factores de virulencia y patogenicidad del germen, que — como se mencionó—suele ser un virus infectante².

La encefalitis posinfecciosa es una enfermedad inflamatoria, aguda y desmielinizante del cerebro, nervio óptico y médula espinal, que típicamente ocurre unos cuantos días o semanas después de una infección de las vías respiratorias o después de alguna vacunación. Se la postula como una enfermedad autoinmune, más que una infección viral aguda del SNC. La encefalitis y la encefalomielitis posinfecciosa no pueden distinguirse una de otra por el cuadro clínico y, a menudo, la segunda es un diagnóstico de exclusión después de que los exámenes de laboratorio no detectan una causa específica de encefalitis³. Las formas graves de encefalomielitis posinfecciosa son: leucoencefalitis hemorrágica aguda y leucoencefalitis necrosante hemorrágica³.

Los factores de riesgo para que se desarrolle esta enfermedad se relacionan con el grado de patogenicidad y virulencia de cada uno de los virus causales, además de los factores del huésped, dentro de los cuales se encuentra la edad (los preescolares y los escolares constituyen el grupo de edad que más a menudo es afectado), el estado inmunológico, la administración de fármacos inmunosupresores, las enfermedades que cursan con inmunodepresión, el estado nutricional, los factores relacionados con el ambiente, el estado socioeconómico bajo, las condiciones higiénicas de la comunidad, el hacinamiento, el área geográfica, las condiciones climáticas y la estación del año ^{1,2}.

EPIDEMIOLOGÍA

La encefalitis aquda es más común en la primera década de la vida, con un pico de incidencia en los primeros seis meses de edad tomando en cuenta a las encefalitis transmitidas por la madre.

A nivel mundial, se notifican de 150 a 3,000 casos nuevos por año. Cerca de 90% de todas las encefalitis informadas a nivel mundial corresponden a enterovirus, los cuales se diseminan directamente de persona a persona. El costo aproximado que causa esta patología es de 150 millones de dólares (incluye los costos de control del vector y de las actividades de vigilancia epidemiológica).

Afecta a todas las edades, con un mayor riesgo en menores de un año y mayores de 55 años.

El índice de mortalidad es 50% a 75%, siendo dos a cinco veces más frecuente en el sexo masculino que en el femenino. El pico de incidencia es de cinco a nueve años de edad.

En México, 85 a 90% de casos corresponden a enterovirus, y los grupos más susceptibles son lactantes y preescolares.

Durante el año 2003, sólo hubo un registro de encefalitis equina venezolana como tal en el grupo de 1 a 4 años de edad.

El Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (InDRE) cuenta con un laboratorio central de procesamiento de muestras en humanos en México, que durante el año 2003 confirmó 45 muestras como encefalitis virales transmitidas por vectores (encefalitis equina venezolana, encefalitis de San Luis, encefalitis equina del este y encefalitis equina del oeste).

En Estados Unidos, cada año ocurren de 30,000 a 50,000 casos, la mayor parte de los cuales son leves². En otras partes del mundo han aparecido brotes, como el de 1990 en Japón, que fue causado por un echovirus tipo 9, con 259 casos. Durante 1997, en Alemania ocurrió un brote en 21 niños, en quienes se aisló el echovirus tipo 30, con una tasa de ataque de 24% ¹.

En Estados Unidos de Norteamérica, la incidencia de todas las encefalitis es de 0.2 por 100,000/nacidos vivos.(Ver definición en el cuadro 1)

Con variaciones según los diferentes microorganismos causales. Por ejemplo, para la encefalitis por herpes virus es de 2 a 3 casos por 10,000/nacidos vivos, con 2,000 casos nuevos por año; para la

encefalitis por virus del sarampión, de 1 por cada 100,000 infectados; para la encefalitis por rabia es de 0 a 3 casos nuevos por año. La causa más común de encefalitis estacional son los arbovirus. La encefalitis japonesa es la encefalitis viral más frecuente en Estados Unidos de Norteamérica.

La encefalitis equina venezolana, la encefalitis equina del este y la encefalitis equina del oeste son ideales para utilizarse como armas biológicas (por su alta infectividad, fácil producción y manipulación genética); por lo general, son transmitidas por vectores (cuadro 1).

ETIOLOGÍA

A pesar de la mejoría en los métodos para identificar estos patógenos, sigue sin conocerse el origen de una gran parte de las encefalitis virales¹.

En neonatos, la principal causa de encefalitis es el virus del herpes simple (VHS) tipo 1, seguido del VHS 2. Entre los agentes causales de encefalitis en el paciente inmunocomprometido por trasplante de órgano, por SIDA o por enfermedad crónica están el VHS 1, el virus varicela zoster (VVZ), el virus de Epstein Barr (VEB), el citomegalovirus (CMV), el virus herpes tipo 6 (VH 6) y los enterovirus^{5,6}.

En Estados Unidos de Norteamérica, los virus responsables de la mayor parte de las encefalitis agudas en huéspedes inmunocompetentes son los herpesvirus, arbovirus y enterovirus¹. En el Reino Unido, el VVZ se ha identificado como el causante más frecuente de encefalitis, meningitis y mielitis, puesto que alcanza 29% de los casos confirmados, mientras que VHS y enterovirus comprenden 11%, y el virus de la influenza tipo A afecta a 7% ³.

Los herpesvirus VHS 1 y 2, VEB, CMV y VVZ pueden causar encefalitis en individuos inmunocompetentes, aunque más a menudo producen infección oportunista en individuos inmunocomprometidos, incluyendo a aquellos portadores del VIH, a los receptores de trasplantes y a otros con inmunosupresión causada por enfermedades sistémicas¹.

| Cuadro 1. Encefalitis transmitidas por vectores | | | | |
|--|--------------------------------|---|--------------|-------------------|
| Enfermedad | Vector | País | Edad | *Letalidad |
| Encefalitis Japonesa | <i>Culex tritaeniorhynchus</i> | Japón, China, Filipinas, Corea, Indonesia, India | Todas | 2 – 20% |
| Encefalitis equina del oeste | <i>Culex tarsalis</i> | Estados Unidos, Canadá, América del Sur | ≥ de 60 años | 2 – 20% |
| Encefalitis equina del este | <i>Aedes y Coquillettidia</i> | Estados Unidos, Canadá, América Central y del Sur | Infantes | 2 – 20% |
| Encefalitis de San Luis | <i>Culex tarsalis</i> | Canadá, Jamaica, Trinidad, Panamá, Brasil | ≥ de 60 años | 2 – 20% |
| Encefalitis australiana (Murray) | <i>Culex annulirostris</i> | Austria | Todas | 2 – 20% |
| Encefalitis Lacrosse | <i>Culex triseriatus</i> | Este de Estados Unidos | ≥ de 16 años | 5% |
| Encefalitis de California | <i>Culex nigripalpus</i> | Sur y oeste de Estados Unidos | Todas | 2 – 20% |
| Encefalitis de rocío | <i>Culex tarsalis</i> | Brasil | Todas | 2 – 20% |
| Encefalitis de Jamestown | <i>Culex pipiens</i> | Sur y oeste de Estados Unidos | Todas | 12% |
| Encefalitis liebre "patas blancas" | <i>Culex rishnui</i> | Canadá, China, Rusia | Todas | 8% |

*Letalidad: Total del número de defunciones debido al evento en estudio/Total de casos (personas que presentan la enfermedad)

Tomado de: Manual de Enfermedades Transmisibles, Organización Panamericana de la Salud, Centro de Control de Enfermedades (CDC), Organización Mundial de la Salud (OMS).

En estudios recientes se ha notificado al herpesvirus humano 6 (VHH-6) como causante de infección relacionada con crisis convulsivas y encefalitis. El VHH-6 es un miembro de la familia *Herpesviridae*, descubierto en 1986. Aunque desde el punto de vista biológico es similar al CMV, se ha reconocido que es distinto de otros virus del herpes en humanos desde el punto de vista serológico y genético. Se ha encontrado encefalitis causada por este virus tanto en individuos inmunocompetentes como en aquellos inmunocomprometidos. Por lo general, los síntomas aparecen después de la fase febril de la enfermedad, antes de que aparezca el exantema¹.

Los enterovirus representan una causa considerable de infecciones del SNC. Los virus coxsackie B5, B2, B4, B3, B1 y los echovirus 11, 9, 30, 4, 6, 3, 7, 5 y 21 son causa importante de meningitis viral. En la actualidad, es probable que causen alrededor de las tres cuartas partes de todos los casos de meningitis viral notificados en Estados Unidos de Norteamérica.

ca,^{1,7} sin olvidar que los enterovirus suman en conjunto más de 100 serotipos, aunque en años recientes ha habido un incremento en los casos de encefalitis causada por arbovirus, por el virus de La Crosse y por el virus de encefalitis de San Luis en Estados Unidos¹.

Algunos casos de encefalitis viral se han relacionado con la aplicación de alguna vacuna, principalmente contra sarampión, polio, viruela y rabia, los cuales evolucionan de manera benigna sin ocasionar secuelas. Se han registrado casos de meningoencefalitis viral recurrente causada por VHS1 y 2, así como por el virus de Epstein Barr.²

PATOGÉNESIS

La infección neurológica puede ocurrir después de una viremia, de una inoculación directa del virus o después del contacto con terminaciones nerviosas libres en sitios especializados (sistema olfatorio, mucosa entérica, labios, córnea, entre otros).²

La vía hematogena es la que está implicada más frecuentemente, mientras que el tracto respiratorio puede ser la vía de entrada para sarampión, parotiditis, influenza, VZV, tuberculosis, criptococosis y rabia. El tracto gastrointestinal es vía de entrada para enterovirus, y puede haber ingreso a través del tejido subcutáneo por ricketsiás y virus.

Los virus que penetran al SNC por vía periférica, ruta intraneuronal, poseen la capacidad de replicarse de manera local. Los viriones son transportados por los axones y, antes de alcanzar la médula espinal, son llevados al hipotálamo y tallo cerebral. El prototipo de transmisión neuronal es la rabia, aunque también se han notificado casos de este mal por inhalación de partículas virales aerosolizadas, al igual que la transmisión después de un trasplante de córnea. El sistema olfatorio es una vía alterna debido a que las neuronas están en contacto con el medio ambiente a través de la mucosa olfatoria. En este sitio, los nervios olfatorios están muy ramificados a nivel de la ventana nasal e inmediatamente penetran al espacio subaracnoideo.²

Una vez que ingresa el virus al SNC provoca cambios inflamatorios, degenerativos, vasculitis, infartos cerebrales y obstrucción del flujo del LCR, provocando el cuadro clínico característico.

Las enfermedades inducidas por priones afectan principalmente al sistema nervioso central y pueden incluirse dentro del grupo de agentes responsables de las infecciones lentas del SNC (Cuadro 2).

Este grupo de agentes relacionados con infecciones lentas del SNC se caracterizan por: (i) su blanco principal lo constituye el SNC; (ii) su periodo de latencia es largo, puesto que desde la infección inicial hasta la aparición de la enfermedad clínica pueden pasar décadas; (iii) una vez establecida la infección, ésta es persistente y de por vida; (iv) presentan un cuadro patológico característico que suele ser fundamental en su diagnóstico; (v) una vez manifestado el cuadro clínico, su progresión conlleva una alta mortalidad.

Estas infecciones se relacionan con los llamados agentes no convencionales y se caracterizan por ser resistentes a tratamientos físicos y químicos que inactivan a los virus convencionales; no se ha demostrado *in vivo* la presencia de estructuras infecciosas tisulares; no inducen respuesta inmunológica o inflamatoria alguna y no existe evidencia de replicación viral activa en las células infectadas.¹

El término prion fue acuñado por Prusiner (1982) y denota una “*partícula infecciosa proteinácea*” que constituye a un pequeño patógeno infeccioso

Cuadro 2. Infecciones lentas del Sistema Nervioso Central

| Enfermedad | Virus | Grupo viral |
|--|----------------------------|---------------|
| VIRUS RNA: | | |
| Encefalopatía del SIDA | VIH | Retrovirus |
| Epilepsia de Kozhevnikov | Encefalitis por artrópodos | Flavivirus |
| Panencefalitis progresiva por rubéola (PPR) | Rubéola | Rubivirus |
| Rabia | Rabia | Rabdovirus |
| Panencefalitis esclerosante subaguda (PESA) | Sarampión | Paramixovirus |
| Paraparesia tropical espástica (PTE/MAH) | HTLV-I | Retrovirus |
| VIRUS DNA : | | |
| Encefalitis por citomegalovirus | CMV | Herpesvirus |
| Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) | Virus JC (SV40) | Papovavirus |
| Encefalitis crónica de Rasmussen | CMV, VEB | Herpesvirus |

que contiene proteína y que es resistente a los procedimientos que modifican o hidrolizan ácidos nucleicos; está vinculado con un grupo de trastornos degenerativos del sistema nervioso central, que comparten características patológicas crónicas y progresivas.²

Los priones causan una serie de padecimientos tanto en humanos como en animales (cuadro 3).

Cuadro no. 3 Enfermedades causadas por priones

| En humanos | En animales |
|---|--|
| Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) | Encefalopatía espongiforme bovina (EEB) |
| Enf. Gerstmann-Straussler-Scheinken (GSS) | Scrapie |
| Kuru | Encefalopatía transmisible del visón |
| Insomnio fatal familiar (IFF) | Enfermedad debilitante crónica |
| Otras? (Síndrome de Alper) | Encefalopatía espongiforme felina Otras |

Tomado de : Giraldo M. Enfermedades inducidas por priones Rev Hosp. Nac. 1997 jun (Citado 2004 Nov 10) (5p).
Disponible en: www.google.com/Infectologia/enfermedad por priones/html

Los priones están constituidos por partículas proteínicas carentes de DNA, por lo que pueden replicarse sin genes. Tal agente es más pequeño que la mayor parte de los virus y es muy resistente al calor, a rayos ultravioleta, a radiación ionizante y a desinfectantes comunes que suelen inactivar virus.

El agente no causa reacciones inflamatorias ni inmunitarias detectables, ni se ha observado al microscopio. No se disponen de pruebas para detectarlo en los seres vivos, salvo el estudio patológico. Causan una variedad de enfermedades neuronales degenerativas cuyo origen puede ser infeccioso, heredado o esporádico.

La proteína priónica (PrPc) es sintetizada en el

retículo endoplásmico, modificada en el aparato de Golgi y transportada a la superficie celular, donde se une a un glicofosfatidil inositol (GPI). Como otras proteínas unidas al GPI, la PrPc parece reintroducirse en la célula a través de compartimentos subcelulares por moléculas de colesterol.

El prion, proteína codificada por un gen celular, presenta dos isoformas: normal (PrPc) y patológica o infecciosa (PrPcs), la cual se encuentra en el cerebro de animales con *scrapie* (una encefalitis espongiforme de las ovejas y cabras), que se acumula dentro de las células nerviosas formando agregados que, aparentemente, destruyen a las células. También se supone que es el agente infeccioso capaz de transmitir la enfermedad de un animal a otro.

CUADRO CLÍNICO

El diagnóstico de encefalitis viral aguda debe sospecharse en cualquier paciente febril con alteración del estado de conciencia y signos de disfunción cerebral difusa.

Las manifestaciones clínicas de la encefalitis son muy variadas, dependiendo entre otros factores de la edad, las condiciones relacionadas con el huésped, la localización preferencial del agente infeccioso y la virulencia del germen.

Los síntomas pueden ser escasos en los neonatos y en los pacientes inmunocomprometidos, en quienes se manifiestan con cualquier cambio en el estado de alerta (letargo o somnolencia), fiebre o hipotermia, pérdida del apetito, succión débil, convulsiones, apnea o dificultad respiratoria.

La enfermedad es grave, pero rara vez es fatal en personas inmunocompetentes y, después de un curso de siete a diez días, el paciente se recupera completamente en la mayoría de los casos. El periodo de incubación es variable, dependiendo del virus causante, y suele ser de dos a catorce días.¹

El inicio es agudo, característico de una enfermedad febril. Los signos y síntomas más frecuentes son: cefalea, alteración en el estado de conciencia,

desorientación, trastornos de la conducta y del lenguaje. Los signos neurológicos pueden ser focales; a menudo son difusos e incluyen hemiparesia o crisis convulsivas, lo que distingue a la encefalitis de la meningitis viral, en la que se encuentra rigidez de nuca y fiebre.^{2,5}

El *rash* es común en la fiebre por ricketsiás y varicela zoster. Las lesiones en las membranas mucosas son frecuentes en las infecciones causadas por herpesvirus; los cuadros de infección de las vías respiratorias superiores pueden ser compatibles con el virus de la influenza y adenovirus.

Algunas otras características de los virus, con base en su tropismo por diferentes células, pueden ser indicios de la etiología del cuadro infeccioso. Por ejemplo, el VHS muestra preferencia por el lóbulo temporal y frontal, lo que permite encontrar datos clínicos como afasia, anosmia, crisis convulsivas del lóbulo temporal y focalizaciones.^{2,5}

En una infección causada por enterovirus, el inicio puede ser gradual o abrupto, predominando fiebre, cefalea y malestar general. Estos virus producen diferentes síndromes clínicos, como gastroenteritis, infecciones respiratorias, conjuntivitis, exantema, miopatía, miocarditis, pericarditis, hepatitis y afección neurológica.^{2,5}

En la encefalitis causada por virus de la parotiditis, el diagnóstico suele ser señalado por la presencia de parotiditis, que habitualmente aparece de tres a diez días antes que los síntomas meníngeos, aunque está ausente hasta en 20- 50% de los casos. Además, la parotiditis puede ser causada por otras infecciones, como citomegalovirus, coxsackievirus A, virus de Epstein Barr y virus de la coriomeningitis linfocítica. El cuadro clínico se caracteriza por cefalea, vértigo, fiebre y rigidez de nuca considerable. Hay cambios en el nivel de conciencia, letargo, convulsiones, paresia, afasia y movimientos involuntarios.^{2,5}

En la encefalitis causada por virus del herpes simple se presenta fiebre, malestar general, irritabilidad y síntomas no específicos que duran de uno a siete días. En algunos casos los signos y síntomas de afección del SNC empeoran en 3 a 7 días para,

finalmente, llegar al coma y a la muerte. Es la causa más frecuente de encefalitis fatal no epidémica.^{2,5}

La encefalitis viral por rabia es de particular importancia, con una letalidad de 100%.

En la encefalitis causada por adenovirus, la mitad de las infecciones son subclínicas, por lo que los cuadros de meningoencefalitis representan 5% de los casos de encefalitis cuyo agente es identificado.

La encefalitis por virus del sarampión se considera resultado de una reacción de hipersensibilidad. Aproximadamente 50% de los casos presentan crisis convulsivas focales o generalizadas, y de 20 a 50% muestran secuelas neurológicas como crisis convulsivas, hemiplejía, retardo mental y alteraciones de la conducta. La panencefalitis esclerosante subaguda es una enfermedad degenerativa del SNC, con deterioro del intelecto y crisis convulsivas, que se desarrolla años después de la infección natural.

La encefalitis por varicela zoster provoca depresión del nivel de conciencia, cefalea progresiva, vértigo, alteraciones de la conducta, fiebre y crisis convulsivas, ocasionalmente acompañada de deterioro neurológico que conduce a la muerte. La meningitis aséptica que se relaciona con la varicela puede ocurrir sin un exantema previo.

DIAGNÓSTICO

En la evaluación inicial se debe realizar una historia clínica completa. El área geográfica y el periodo estacional brindan indicios importantes. La encefalitis viral japonesa es endémica en los países asiáticos y, a menudo, muestra un patrón estacional con incremento de los casos en la temporada de lluvias. Se debe obtener información de viajes al extranjero, antecedentes migratorios y contacto con individuos que padecieran enfermedades infecciosas, así como contacto con animales en granjas. El padecimiento de base es importante debido a que los individuos inmunosuprimidos son más susceptibles a ciertas encefalitis virales específicas; por ejemplo, la causada por citomegalovirus. La encefalitis causada por el VIH es común en niños, particularmente en neonatos.³ La

exploración física debe ser detallada en todos los pacientes, aun cuando se encuentren confusos, desorientados, con delirio o en estado de coma.

El traumatismo craneoencefálico y el estado posictal, además de las encefalopatías de origen metabólico, deben ser excluidas antes de hacer el diagnóstico de encefalitis aguda.³

Ciertos virus neurotrópicos son propensos a afectar áreas focales específicas del sistema nervioso central. Las alteraciones focales que se refieren más a menudo son: hemiparesia, afasia, ataxia, signos piramidales, déficit de pares craneales, movimientos involuntarios y convulsiones parciales.³ Sin embargo, lo anterior no es suficiente para establecer la etiología.

En general, los pacientes con encefalitis presentan pleocitosis en LCR⁴. La linfocitosis en sangre periférica, la leucopenia y la trombocitopenia son características de la infección causada por ricketisias y de la fiebre viral hemorrágica. Las radiografías de tórax pueden ser útiles al mostrar cambios radiográficos característicos de infección causada por micoplasma, *Legionella* o tuberculosis.

Al inicio, el LCR muestra predominio de polimorfonucleares que rápidamente cambian a mononucleares (en 8-10 horas). Las alteraciones del LCR pueden persistir hasta por más de dos semanas.

Los niños menores de un año pueden quedar con secuelas neurológicas y, en los neonatos, el cuadro puede ser grave y fatal.²

El diagnóstico se ha revolucionado por la disponibilidad de técnicas de reacción en cadena de polimerasa (PCR) en el líquido cefalorraquídeo (LCR,) que permite un análisis y diagnóstico etiológico rápidos, específicos y sensibles. Además, se ha señalado que el análisis de PCR en el LCR puede ser útil para vigilar el curso del tratamiento.¹ Los métodos moleculares son preferidos en la mayoría de los casos de encefalitis viral. Utilizando técnicas de rutina y moleculares, un agente viral específico se identifica en 30-70% de los casos. El cultivo viral es lento y posee una sensibilidad de sólo 14-24% en comparación con la PCR. La utilidad de

otras pruebas de proteínas relacionadas con la enfermedad o con anticuerpos específicos es muy variable.⁸

La reacción en cadena de polimerasa (PCR) posee una alta sensibilidad y especificidad para muchas infecciones del SNC. Ha sido especialmente útil en el diagnóstico de encefalitis viral. Posee una especificidad de 95–100% y sensibilidad de 100% para el VHS tipo 1, aunque pueden ocurrir resultados falsos positivos y falsos negativos. De esta forma, la PCR para VHS debe ser usada en conjunto con el electroencefalograma (EEG) y estudios de neuroimagen para establecer el diagnóstico de encefalitis por el VHS.⁵ La PCR es más rápida y más sensible para enterovirus y VEB que los cultivos. PCR es el medio más sensible para diagnosticar infección del SNC causada por CMV.^{1,9}

El DNA del VHS es detectado rápidamente en el LCR durante la primera semana de la enfermedad, aun cuando el paciente se encuentre bajo tratamiento antiviral. La posibilidad de detectar DNA del VHS en el LCR disminuye durante la segunda semana de tratamiento. Es importante considerar la encefalitis causada por el VHS en el diagnóstico diferencial de los pacientes que presentan encefalopatía aguda, pero no es necesario ordenar PCR para VHS inmediatamente, sobre todo si el cuadro clíni-

La especificidad y la sensibilidad de la PCR para cada patógeno es la siguiente:⁹⁻¹²

| | Sensibilidad % | Especificidad % |
|-------------|----------------|-----------------|
| VHS | 95 | 99-100 |
| CMV | 80-100 | 75-95 |
| Enterovirus | 95 | 99-100 |
| JC virus | 75-90 | 85-90 |
| VIH | 95-100 | Muy baja |
| Arbovirus | Desconocida | |

Tomado de: Thomson R, Bertram H. Laboratory diagnosis of central nervous system infections. Infect Dis Clin 2001; 15:63-88.

co es atípico o no es focal. Es útil guardar el LCR en el laboratorio y procesarlo después si no se ha establecido un diagnóstico alternativo dentro de las primeras 24-48 horas.^{5,9}

Neuroimagen: Las imágenes por resonancia magnética (IRM) constituyen el estudio de elección en encefalitis aguda, puesto que puede mostrar indicios de una etiología infecciosa específica, cambios frontotemporales en encefalitis causada por herpes simple (VHS) y hemorragia talámica en encefalitis japonesa.

Neuroimagen funcional: La hiperperfusión del lóbulo temporal es un marcador sensible de encefalitis causada por VHS. Los cambios a menudo persisten después de la resolución clínica.

Electroencefalografía (EEG): Permite distinguir la encefalitis focal de la encefalopatía generalizada.

El diagnóstico de encefalitis infecciosa debe basarse en evidencias positivas y no debe ser de exclusión. Es obvio en un paciente con historia abrupta de fiebre y cefalea progresiva con deterioro del estado mental, desarrollo de síntomas neurológicos focales y convulsiones focales. Sin embargo, puede ser difícil establecer el diagnóstico de infección del sistema nervioso central.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe incluir medidas de soporte, manteniendo un adecuado estado hidroelectrolítico, concentraciones óptimas de glucosa y, en caso de algún germen específico o ante la sospecha de herpesvirus simple, aciclovir; para citomegalovirus, ganciclovir o foscarnet, y para VVZ, aciclovir.

Cuando existe la sospecha de herpes neonatal o se ha comprobado este diagnóstico, el recién nacido debe ser tratado con el aciclovir (20 mg/kg cada ocho horas por 21 días). Si no se dispone de un análisis del LCR, deberá utilizarse el período más largo de tratamiento.¹¹

Ante la sospecha de encefalitis viral, es recomendable también iniciar el tratamiento de manera empírica con aciclovir y, una vez que se logre aislar el agente causal, modificar el tratamiento antimicrobiano, todo esto con el fin de reducir la mortalidad y las secuelas ocasionadas por esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Bonithius DJ, Karacay B. Meningitis and encephalitis in children. An update. Neurol Clin N Am 2002;20:1013-38.
2. Bonithius D, Karacay B. Meningitis and encephalitis in children. Neurol Clin 2000;20.
3. Roos L. Central Nervous System infections. Neurol Clin 1999; 17: 813-833.
4. Viral infections of the Nervous System, 2002. Editorial. Arch Neurol 2002; 59: 712-717.
5. Coria J, Escobar M, Velazco V. Meningoencefalitis viral . Enfoque clínico. Rev Mex Ped 2001;68:252-9.
6. Tyler KL. Herpes Simplex Virus Infections of the Central Nervous System: Encephalitis and Meningitis, Including Mollaret's. Herpes 2004;11:57A-64A.
7. Stalkup JR, Chilukuri S. Enterovirus infections: A review of clinical presentation, diagnosis, and treatment. Dermatol Clin 2002;20: 217-23.
8. Chaudhuri A, Kennedy PG. Diagnosis and treatment of viral encephalitis. Postgrad Med J 2002;78:575-583.
9. HSV PCR for CNS infections: perils and pitfalls. Ped Infect Dis J 1999; 18: 823-824.
10. Seehusen D, Reeves M, Fomin D, Cerebrospinal Fluid Analysis. Am Fam Phis 2003; 68.
11. Thomson R, Bertram H. Laboratory diagnosis of central nervous system infections. Infect Dis Clin 2001; 15:63-88.
12. Kimberlin D. Herpes Simplex Virus, Meningitis and Encephalitis in Neonates. Herpes 2004;11:65A-76A.
13. Giraldo M. Enfermedades Inducidas por priones. Rev Hosp. Nac. 1997 jun (Citado 2004 Nov 10) (5p). Disponible en: www.google.com/Infec-tologia/enfermedad por priones/html