

Encefalopatías agudas

Eulalia Turón Viñas⁽¹⁾, María Vázquez López⁽²⁾, Thaís Armangué^(3,4)

⁽¹⁾Hospital Sant Pau i Santa Creu, Barcelona

⁽²⁾Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

⁽³⁾DIBAPS-Hospital Clínic. Barcelona

⁽⁴⁾Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat

Turón Viñas E, Vázquez López M, Armangué T. Encefalopatías agudas. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:267-280.



1. INTRODUCCIÓN

El término *encefalopatía aguda* se refiere a un síndrome de disfunción cerebral, de inicio agudo, consistente en alteración de consciencia con o sin trastorno de conducta, epilepsia u otras alteraciones focales, que puede ser causado por múltiples etiologías:

- Tóxicas.
- Endocrinometabólicas.
- Inflamatorias o autoinmunes.
- Infecciosas y posinfecciosas.
- Postraumáticas.
- Posanóxicas.
- Estatus focales, poscrítico.
- Encefalopatía posterior reversible.
- Por hipertensión endocraneal.
- Séptica.
- Otros.

Lo que caracteriza a la encefalopatía aguda es principalmente la alteración de consciencia, que puede ser de rango variable, desde la letargia al coma, y que hace de este trastorno una urgencia neurológica. Hay que tener presente que es un síntoma evolutivo, y, por tanto, se precisa de una valoración inicial y de revaloraciones periódicas, para descartar que siga progresando. Además, la instauración de dicha alteración de consciencia puede ser brusca o progresiva, pero debe ser reciente (al menos 7 días, aunque en la mayoría de casos se presenta en horas).

Encefalopatía no es lo mismo que encefalitis, puesto que para el diagnóstico de encefalitis se requiere la evidencia de inflamación del encéfalo (generalmente evidenciada mediante neuroimagen o mediante análisis citoquímico del LCR), mientras que en la encefalopatía no. Las encefalitis se presentan en general con encefalopatía, pero no todas las encefalopatías son debidas a encefalitis. Para el diagnóstico probable o posible de encefalitis o encefalopatía de probable causa infecciosa o autoinmune se puede recurrir a los criterios diagnósticos de Venkatesan *et al.* (2013):

- **Criterio mayor** (obligatorio): estado mental alterado (definido como nivel de consciencia

cia alterado, letargia o cambios en personalidad) de más de 24 horas sin otra causa identificada.

- **Criterios menores** (se requieren 2 para diagnóstico de posible encefalitis y 3 o más para encefalitis probable o confirmada).
 - Fiebre documentada de $\geq 38^{\circ}\text{C}$ en el periodo de 72 h anteriores o posteriores al debut clínico.
 - Crisis focales o generalizadas no atribuibles totalmente a trastornos preexistentes.
 - Inicio de focalidad neurológica.
 - Pleocitosis de $\geq 5/\text{mm}^3$.
 - Alteración en parénquima cerebral en neuroimagen sugestiva de encefalitis de inicio agudo o bien que es nueva respecto a estudios previos.
 - Alteración en electroencefalograma (EEG) que es consistente con el diagnóstico de encefalitis y no se puede atribuir a otras causas.

2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las encefalopatías y las encefalitis suelen ser polisintomáticas. Los síntomas más frecuentes son:

2.1. Fiebre

En general, la presencia de fiebre en el momento de disfunción neurológica se asocia a encefalitis infecciosas, mientras que en las

encefalitis autoinmunes, aunque puede haber síntomas prodrómicos como la fiebre, suele ser en las semanas previas. Aun así, debemos tener en cuenta que algunos procesos febriles o intercurrentes pueden desencadenar cuadros encefalopáticos no infecciosos como crisis metabólicas o cuadros posinfecciosos como la encefalomielitis diseminada aguda (ADEM, por sus siglas en inglés), en los que la fiebre puede también estar presente en el momento de la encefalopatía. La fiebre también está presente o puede desencadenar el FIRES (Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome), un síndrome de epilepsia refractaria de causa desconocida.

2.2. Alteración de consciencia

La alteración de consciencia es prácticamente constante en todo cuadro encefalopático agudo. El grado es variable, en función de la etiología y de variaciones interindividuales. La alteración de consciencia tradicionalmente se ha clasificado en varios tipos, según su gravedad.

- **Letargia:** el paciente muestra tendencia a somnolencia, pero puede despertar con relativa facilidad.
- **Obnubilación:** el paciente está dormido, pero despierta ante estímulos leves y puede obedecer órdenes sencillas, aunque se muestra bradipsíquico.
- **Estupor:** el paciente despierta solo ante estímulos dolorosos, pero no a la orden verbal, y no puede obedecer órdenes.
- **Coma:** el paciente no despierta ante ningún tipo de estímulo. Es el grado máximo de afectación de la consciencia.

Para valorar la gravedad de la alteración de consciencia se puede usar la escala de coma de Glasgow adaptada para la edad pediátrica (ver **Tabla 1**) que, a pesar de que no ha sido descrita para esta indicación, sino para valoración de la gravedad del traumatismo craneoencefálico, constituye una forma de valorar la profundidad de depresión del sensorio, así como describir las fluctuaciones a lo largo del periodo de observación.

2.3. Crisis epilépticas

Las crisis pueden ser de cualquier tipo, pero las más frecuentemente descritas son las que tienen componente motor, tanto focales como

generalizadas; debemos tener presente también la posibilidad de estatus epiléptico tanto convulsivo como no convulsivo. En algunas encefalopatías las crisis pueden ser el síntoma más importante, como en algunas encefalitis autoinmunes asociadas a anticuerpos (p.ej., receptor ácido γ -aminobutírico subunidad A [GABA_AR]), ver **Tabla 2**) o en el FIRES.

2.4. Alteración de conducta

Se pueden encontrar en algunos pacientes trastornos conductuales como agitación e inquietud ideomotriz, así como alteraciones psiquiátricas que incluyen desorganización

Tabla 1. Escala pediátrica de coma de Glasgow.

Puntos	≤ 2 años (paciente no verbal)	> 2 años (paciente verbal)
Apertura de ojos (O)		
4	Apertura espontánea	Apertura espontánea
3	Apertura al estímulo verbal	Apertura al estímulo verbal
2	Apertura solo al dolor	Apertura solo al dolor
1	Sin respuesta	Sin respuesta
Mejor respuesta verbal (V)		
5	Balbucea, hace ruiditos (<i>coos</i>)	Orientado/apropiada
4	Irritable/llora	Confuso
3	Llanto (solo) en respuesta al dolor	Palabras inapropiadas
2	Gemido en respuesta al dolor	Sonidos / palabras incomprensibles
1	Sin respuesta	Sin respuesta
Mejor respuesta motora (M)		
6	Se mueve espontáneamente / con sentido	Obedece órdenes
5	Retira al tacto	Localiza el dolor
4	Retira al dolor	Retira al dolor
3	Postura anormal en flexión ante el dolor	Postura anormal en flexión ante el dolor
2	Postura anormal en extensión ante el dolor	Postura anormal en extensión ante el dolor
1	Sin respuesta al dolor	Sin respuesta al dolor

NT: no testable si bajo anestesia/sedación, intubación, parálisis, etc.

Puntuación: ≥ 13, traumatismo craneoencefálico leve; 9-12, traumatismo moderado; < 9, grave.

Fuente: Borgialli *et al.*, 2016.

Tabla 2. Encefalitis autoinmunes mediadas por anticuerpos en niños.

Síndrome / Frecuencia relativa	Síndrome clínico característico (edad media referida a casos pediátricos)	Características de la RM	Asociación tumoral y otros desencadenantes	Test diagnóstico de elección; muestra de elección
Encefalitis asociadas a anticuerpos contra antígenos sinápticos o de superficie neuronal				
Encefalitis anti-NMDAR EA por anticuerpos de superficie más frecuente	<ul style="list-style-type: none"> • Edad media: 14 años (rango 2 meses-18 años) ~80% sexo femenino • El síndrome clásico se caracteriza por alteración psiquiátrica y del comportamiento, insomnio, disminución del nivel de conciencia, crisis y disautonomía 	Con frecuencia normal o inespecífico (excepto en encefalitis anti-NMDAR post-HSE)	Teratoma de ovario en el 36% de niñas > 12 años, raro en < 12 años HSE u otras infecciones del SNC	CBA fijadas; LCR
Encefalitis anti-GABA_AR Rara	<ul style="list-style-type: none"> • Edad media: 13 años (rango 2,5 meses-16 años) • Con frecuencia caracterizado por estatus epiléptico y crisis refractarias y encefalopatía; puede presentar también alteración psiquiátrica y movimientos anormales 	Lesiones hiperintensas en T2/FLAIR córtico-subcorticales	Raramente asociado a tumores (p.ej., linfoma de Hodgkin) HSE u otras infecciones del SNC	CBA vivas ^a ; LCR
Encefalitis anti-mGluR5 Rara	<ul style="list-style-type: none"> • Edad media: 15 años (rango 6-16 años) • Síndrome de Ofelia (encefalitis con psicosis y déficits de memoria asociado a linfoma de Hodgkin) 	Con frecuencia lesiones unilaterales o bilaterales en lóbulos temporales, puede ser normal	Asociación frecuente con linfoma de Hodgkin	CBA fijadas ^a ; LCR
Encefalitis anti-D2R Muy rara	<ul style="list-style-type: none"> • Edad media: 5,5 años (rango 1,6-15 años); 50% sexo femenino • Manifestaciones psiquiátricas, alteración del movimiento, hipomimia 	Hiperintensidades en T2/FLAIR en tálamos y ganglios de la base	Asociación tumoral no descrita; HSE, aunque información muy limitada ^b	CBA ^a ; NA ^b
Encefalitis asociadas a anticuerpos contra antígenos gliales/astrocitarios				
Encefalitis asociada a anticuerpos MOG^c EA más frecuente en niños	<ul style="list-style-type: none"> • Edad media: 6,2 años (rango 3,7-10 años); 50% sexo femenino • Encefalopatía y déficits multifocales dependiente de la zona afectada 	Lesiones en SB bilaterales difusas (ADEM). También lesiones corticales y subcorticales con o sin lesiones de SB asociadas Frecuente afectación de tálamos y ganglios de la base, tronco y SB de cerebelo	No asociación tumoral descrita; puede ser posinfeccioso	CBA vivas; suero

Síndrome / Frecuencia relativa	Síndrome clínico característico (edad media referida a casos pediátricos)	Características de la RM	Asociación tumoral y otros desencadenantes	Test diagnóstico de elección; muestra de elección
Encefalitis asociadas a anticuerpos contra antígenos gliales/astrocitarios				
NMOSD asociada a anticuerpos AQP4^a Rara en edad pediátrica	<ul style="list-style-type: none"> Edad media: 10 años (rango 2-17 años); 80% sexo femenino Habitualmente episodios de mielitis o neuritis de repetición sin encefalopatía, pero también puede presentarse con síndrome o encefalitis de tronco aguda, síndrome del área postrema (vómitos o hipo incoercibles) o con encefalitis diencefálica (secreción inadecuada de hormona antidiurética, hipotensión, hipersomnía, hipotermia, cambio del comportamiento) 	Lesiones en áreas ricas en AQP4 como nervio óptico (con frecuencia bilateral y afectación de quiasma), médula espinal (habitualmente ≥ 3 segmentos contiguos), sustancia gris periacueductal o hipotálamo	No descrita asociación tumoral; frecuente coexistencia de otras autoinmunidades	CBA vivas; suero

^aActualmente no incluido en los test comerciales disponibles; precisa determinación en laboratorio de investigación.

^bEscasos datos disponibles.

^cVer protocolo de Primer episodio desmielinizante.

ADEM: encefalomyelitis aguda diseminada; **AQP4:** acuaporina 4; **CBA:** ensayo basado en células; **D2R:** receptor de dopamina 2; **EA:** encefalitis autoinmune; **FLAIR:** *fluid-attenuated inversion recovery*; **GABA_AR:** receptor ácido γ-aminobutírico A; **VHS:** encefalitis por el virus herpes simple; **mGluR5:** receptor metabotrópico del glutamato 5; **MOG:** glicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos; **NMDAR:** receptor N-metil-D-aspartato; **NMOSD:** enfermedad del espectro de la neuromielitis óptica; **SB:** sustancia blanca; **SNC:** sistema nervioso central.

del pensamiento, ideas autorreferenciales, ansiedad, catatonía, alucinaciones... Estos últimos síntomas son muy característicos de las encefalitis autoinmunes asociadas a anticuerpos, principalmente contra el receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR, ver **Tabla 2**).

2.5. Trastornos cognitivos

Los trastornos cognitivos puede ser difíciles de valorar en fase aguda debido a la alteración de consciencia o de conducta; cuando estas alteraciones mejoran, se pueden observar déficits en una o varias funciones cognitivas, como la memoria, la atención o las funciones ejecuti-

vas. Los déficits mnésicos son característicos de la encefalitis límbica, de afectación exclusiva de áreas límbicas, muy rara en la edad pediátrica, y también en la encefalitis herpética en el niño mayor y adulto.

2.6. Trastornos motores

También se pueden encontrar en algunos pacientes, y en función de la etiología de la encefalopatía, se producen las siguientes alteraciones:

- **Por afectación de la vía piramidal.** Hipertensión, hiperreflexia, reflejo cutáneo-plantar en

extensión y *clonus*. Típico en el ADEM y en algunas encefalitis infecciosas.

- **Por afectación de la vía extrapiramidal.** Movimientos anómalos como disquinesias o coreoatetosis y posturas distónicas (característico de la encefalitis anti-NMDAR), o rigidez en rueda dentada e hipomimia, característicos de las encefalopatías con afectación de ganglios basales como el síndrome de Leigh.
- **Por afectación del cerebelo.** Hipotonía, temblor, disimetría y ataxia. Típico del ADEM, las cerebelitis agudas y la romboencefalitis por enterovirus A71, por ejemplo.

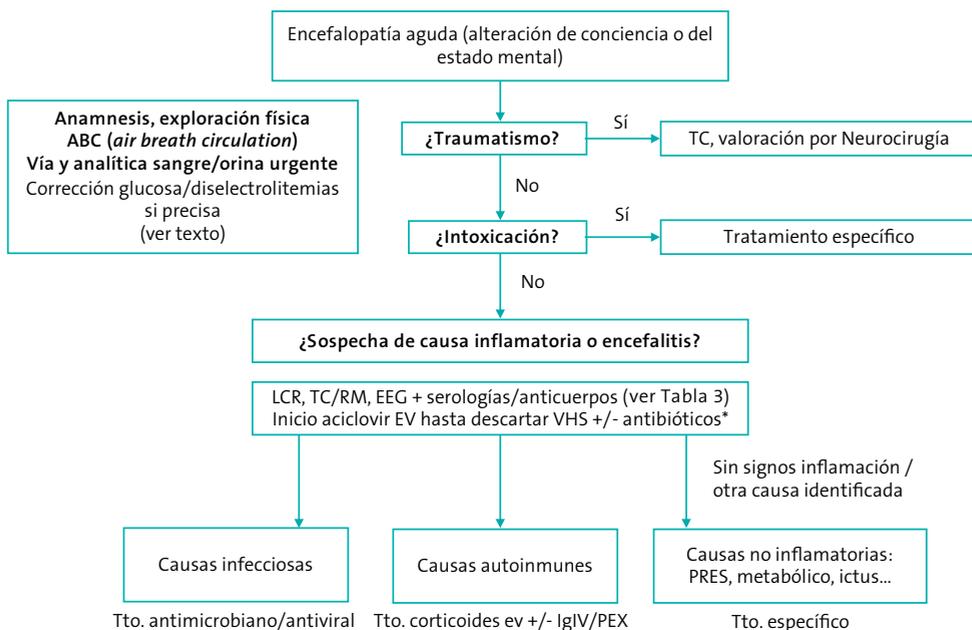
3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Las pruebas complementarias se realizarán según historia clínica y exploración física y neurológica. Deben ir dirigidas a identificar en primer lugar causas tratables de encefalopatía aguda (**Figura 1**).

3.1. Analítica de sangre y orina

Se hará de manera inmediata, al canalizar la vía venosa periférica y con el paciente monitorizado. En un primer nivel se realizarán: hemograma, estudio de coagulación, glucemia, equilibrio ácido-base con determinación de láctico y pirúvico, carboxihemoglobina, cetone-

Figura 1. Encefalopatía aguda.



*Valorar además cóctel metabólico de enfermedades tratables si sospecha de causa metabólica (ver protocolo específico).

EEG: electroencefalograma; **EV:** endovenoso; **VHS:** virus herpes simple; **IgIV:** inmunoglobulinas endovenosas; **LCR:** líquido cefalorraquídeo; **PEX:** intercambio plasmático; **PRES:** síndrome encefalopatía posterior reversible; **RM:** resonancia magnética; **TC:** tomografía computarizada; **Tto:** tratamiento.

mia, iones, calcio, magnesio, función hepática, renal, amonio y creatina cinasa (CK), así como determinación de tóxicos en sangre y orina, además de sedimento urinario. Ante sospecha de encefalitis, la **Tabla 3** nos muestra las serologías y autoanticuerpos recomendados según las características epidemiológicas o clínicas.

De manera dirigida, o si no existe un diagnóstico etiológico, se podrían realizar exploraciones adicionales para un diagnóstico diferencial más extenso incluyendo: perfil tiroideo, cortisol, autoanticuerpos reumatológicos, inmunoglobulinas, vitaminas o estudio metabólico con aminoácidos y ácidos orgánicos en sangre y orina y acilcarnitinas.

3.2. Estudio del LCR

Se debe realizar lo antes posible en casos de encefalopatía aguda, sobre todo si se sospecha una causa infecciosa o inflamatoria.

Existen algunos datos clínicos que contraindican realizar una punción lumbar sin estudio de neuroimagen previo:

- Alteración del nivel de consciencia: escala de Glasgow < 13.
- Signos de focalidad en exploración neurológica.
- Papiledema.
- Datos clínicos de hipertensión intracraneal: bradicardia con hipertensión arterial.
- Alteración en coagulación.
- Alteración hemodinámica.

La **Tabla 3** muestra los estudios microbiológicos y de autoinmunidad según recomendaciones internacionales. Aunque estas incluyen estudios microbiológicos específicos por PCR, actualmente, con la disponibilidad de las pruebas de PCR múltiple rápidas (aproximadamente 1 hora), en pacientes seleccionados se puede valorar su realización en LCR u otras muestras. Actualmente, por ejemplo, en el panel de FilmArray® de meningoencefalitis (Biofire®) en LCR se incluyen PCR para el estudio de 14 patógenos, entre los que se encuentran: *Escherichia coli K1*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, citomegalovirus, enterovirus, VHS 1 y 2, HHV6, parechovirus humano, virus varicela-zóster y *Cryptococcus neoformans / Cryptococcus gattii*. Es importante destacar que no incluye PCR de virus Epstein-Barr, por lo que ante sospecha clínica, se deben realizar estudios específicos (ver **Tabla 3**).

Al igual que el suero, también será muy importante guardar muestras de LCR congeladas por si nuevos datos indican la realización de estudios adicionales posteriormente, como estudios metabólicos o inmunológicos en caso de sospecha de encefalitis autoinmune: bandas oligoclonales (pareadas con el suero) o anticuerpos contra proteínas de superficie neuronal como los anticuerpos anti-NMDAR.

3.3. Estudios de neuroimagen

Tomografía computarizada (TC) craneal. Es la más accesible en el servicio de Urgencias. Es útil en el diagnóstico de traumatismo craneal, edema cerebral, herniación, hidrocefalia, tumores, abscesos o hemorragias del SNC. Puede ser

Tabla 3. Estudio etiológico según consenso internacional ante paciente pediátrico con sospecha de encefalitis^a (fuera del periodo neonatal)^b.

Estudios de rutina
LCR^c
Medir la presión de obturación y recoger 5 ml de LCR, guardando siempre que sea posible el restante no usado congelado por si es necesario realizar más test posteriormente
Bioquímica, incluyendo nivel de proteínas, leucocitos, glucosa, hematies
Tinción de Gram y cultivo bacteriano
PCR VHS 1-2
PCR enterovirus
Sangre
Cultivos bacterianos
Serología virus Epstein-Barr (VCA-IgG e IgM y EBNA-IgG)
Serología <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (IgG e IgM)
Guardar suero congelado de la fase aguda y recoger suero a los 14 días para poder hacer serologías pareadas, si es posible, u otras determinaciones según sospecha clínica posterior
Neuroimagen
RM preferible a TC
Neurofisiología
EEG
Otros tejidos/muestras
PCR a <i>Mycoplasma pneumoniae</i> en frotis faríngeo
PCR a enterovirus o cultivo para este en frotis faríngeo y heces
Si hay manifestaciones clínicas de afectación fuera del SNC también hacer pruebas adicionales, como por ejemplo: biopsia de lesiones cutáneas, lavado broncoalveolar o biopsia endobronquial en neumonía/lesiones pulmonares, PCR/cultivo frotis faríngeo en pacientes con enfermedad de vías respiratorias superiores, cultivo de heces en niños con diarrea
Estudios adicionales según algunas condiciones
Según las condiciones del paciente
Edad < 3 años: PCR en LCR para parechovirus
Inmunodeprimidos: PCR LCR a CMV, HHV6/7, VIH; antígeno criptocócico; PCR o serología a <i>Toxoplasma gondii</i> ; pruebas de MTB; pruebas fúngicas; test para VWN
Según factores geográficos
Europa, según zona geográfica en zonas endémicas: encefalitis transmitida por garrapatas (encefalitis de Tick-borne) (serología); en el sur de Europa, considerar testar para VWN y virus de la Toscana (TOSCV)
Para otras zonas geográficas, si viajes recientes, consultar artículo original
Según la época del año y exposición
Verano/otoño (en zonas endémicas): arbovirus y pruebas de enfermedades transmitidas por garrapatas
Gato (particularmente si tiene convulsiones, LCR paucicelular): anticuerpo para <i>Baronella</i> (suero), evaluación oftalmológica
Exposición a garrapatas: test para enfermedades transmitidas por garrapatas

Estudios adicionales según algunas condiciones
Exposición a mordeduras de animales/murciélagos: test para rabia
Nadar o bucear en agua dulce templada o irrigación nasal/sinusal: <i>Naegleria fowleri</i> (PCR y <i>wet mount</i> en LCR)
Según características clínicas
En sospecha de meningitis bacteriana también: PCR <i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> . Valorar <i>L. monocytogenes</i> si factores de riesgo
Alteración de comportamiento (p. ej., agitación, agresión, trastorno psicótico), convulsiones o trastornos del movimiento: anticuerpos anti-NMDAR (suero, LCR), bandas oligoclonales, índice de IgG, test de la rabia
Cambio de conducta seguido de espasmos mioclónicos/sacudidas: IgG sarampión en suero y LCR
<i>Rash</i> vesicular: IgG e IgM en suero y PCR VVZ en LCR (baja sensibilidad; considerar IgG e IgM si disponible)
Descompensación rápida (particularmente con antecedentes de mordeduras de animales o viajes previos a áreas endémicas de rabia): test de la rabia
Clínica respiratoria: prueba de imagen pulmonar (radiografía de tórax o CT pulmonar), test para virus respiratorios, PCR <i>Mycoplasma pneumoniae</i> en LCR
Parálisis flácida aguda: serología para arbovirus, test de la rabia, enterovirus en heces, frotis faringoamigdalares y muestras respiratorias
Parkinsonismo: test para arbovirus y serología toxoplasma
Lesiones cutáneas resistentes a curación: test para <i>Balamuthia</i> , <i>Acanthamoeba</i>
Síntomas límbicos prominentes: estudio para encefalitis autoinmune, PCR HHV6/7 en LCR
Según resultados analíticos
Si la serología a VEB es sugestiva de infección aguda, testar PCR VEB en LCR
Elevación de transaminasas: serología <i>Rickettsia</i> , enfermedad de Tick-borne
Proteína en LCR > 100 mg/dl o glucosa LCR < 2/3 de glucosa periférica o pleocitosis linfocítica con clínica subaguda: MTB, hongos, serología <i>Balamuthia mandrillaris</i>
Proteína en LCR > 100 mg/dl o LCR glucosa < 2/3 de glucosa periférica y neutrofilia predominante con inicio agudo de síntomas y reciente uso de antibióticos: PCR para <i>S. pneumoniae</i> y <i>N. meningitidis</i> en LCR
Eosinofilia en LCR: test para MTB, hongos, serología <i>Baylisascaris procyonis</i> (suero y LCR); test para <i>Angiostrongylus cantonensis</i> , <i>Gnathostoma spinigerum</i>
Hiponatremia: test para MTB
Serología a <i>Mycoplasma pneumoniae</i> o PCR en frotis positivo, PCR a <i>Mycoplasma pneumoniae</i> en LCR
Según resultados de afectación en neuroimagen podremos valorar
Lóbulo frontal: <i>Naegleria fowleri</i> (<i>wet mount</i> y PCR en LCR)
Lóbulo temporal: PCR HHV6/7 en LCR
Ganglios basales o tálamos: test para virus respiratorios, arbovirus, MTB, anticuerpos anti-MOG ^d
Tronco encefálico: test para virus respiratorios, arbovirus, PCR para <i>Lysteria</i> ; anticuerpos para <i>Brucella</i> (suero); test para MTB
Cerebelo: serología IgG e IgM suero y PCR para VVZ en LCR (debido a baja sensibilidad, si disponible hacer también IgG/IgM en LCR); PCR para VEB en LCR
Edema cerebral difuso: test para virus respiratorios
Lesión ocupante de espacio o lesiones con realce en anillo: test para MTB, hongos, <i>Balamuthia mandrillaris</i> y <i>Acanthamoeba</i> , serología <i>Toxoplasma gondii</i>

Estudios adicionales según algunas condiciones

Hidrocefalia o realce meníngeo basilar: test para MTB, hongos, *Balamuthia mandrillaris*

Infarto o hemorragia: test para MTB, hongos, virus respiratorios

Lesiones de sustancia blanca^d: bandas oligoclonales, índice IgG, anticuerpos contra MOG^d, Lyme (ELISA en suero y Western-blot), *Brucella* (serología o cultivo de LCR), serología para sarampión para descartar SSPE, anticuerpos para *Baylisascaris procyonis* (suero y LCR); test para *Balamuthia mandrillaris*

^aNo comprende todas las causas de encefalitis y debe valorarse la situación clínica, epidemiológica y geográfica (p. ej., valorar COVID-19 en actual pandemia), y consultar consejo de expertos en enfermedades infecciosas.

^bEn periodo neonatal es importante valorar infecciones de transmisión vertical (p. ej., PCR en LCR para *Escherichia Coli*, *Listeria monocytogenes* y *Streptococcus* grupo B).

^cAlgunos miembros del consorcio también recomendaron *M. Pneumoniae* en LCR de rutina para todos los niños.

^dAunque no considerado en el consenso debido a ser anterior a su descripción, actualmente también se recomienda testar por anticuerpos contra MOG ante lesiones de sustancia blanca o ganglios de la base/tálamo (ver protocolo Primer episodio desmielinizante).

ABL: lisavirus australiano del murciélago; **CMV**: citomegalovirus; **TC**: tomografía computerizada; **VEB**: virus Epstein-Barr; **EEG**: electroencefalograma; **HHV6/7**: virus herpes humano 6-7; **VIH**: virus de la inmunodeficiencia humana; **VHS**: virus herpes simple; **Ig**: inmunoglobulina; **LCR**: líquido cefalorraquídeo; **PCR**: reacción en cadena de la polimerasa; **MTB**: *Mycobacterium tuberculosis*; **NMDAR**: N-metil-D-aspartato; **RM**: resonancia magnética; **SNC**: sistema nervioso central; **SSPE**: encefalitis esclerosante subaguda; **VWN**: Virus del West Nile; **VZV**: virus varicela-zóster.

Basado en Venkatesan *et al.*, 2013.

necesaria la administración de contraste en casos de abscesos y tumores.

Resonancia magnética (RM) cerebral. Es la técnica de neuroimagen preferible, aunque habitualmente no está disponible de manera urgente o, debido a su mayor duración, puede no ser factible en un paciente inestable. Se debe realizar lo antes posible si las pruebas anteriores no han permitido conocer la causa de la encefalopatía o incluso con una causa confirmada debido a que es mucho más informativa. Es útil para el diagnóstico de encefalopatías hipóxico-ischémicas, ictus isquémicos precoces, enfermedades desmielinizantes, encefalopatía posterior reversible y encefalitis infecciosas. Los estudios de difusión (DWI, por sus siglas en inglés) y el coeficiente de difusión aparente (ADC, por sus siglas en inglés) permiten distinguir entre edema celular y vascular.

Aunque en algunas entidades la RM cerebral suele ser normal (p. ej., encefalitis anti-NMDAR), existen patrones radiológicos característicos y reconocibles de algunas encefalopatías agudas en la infancia. Por ejemplo, la encefalitis herpética se caracteriza típicamente por afectación bilateral asimétrica de lóbulos temporales, aunque en niños pequeños puede tener un predominio occipital o frontal. En la encefalopatía necrotizante aguda, que puede ser desencadenada por algunos virus respiratorios como el de la gripe o el HHV6, los pacientes presentan lesiones bilaterales y simétricas en ambos tálamos. Los niños con ADEM muestran lesiones bilaterales asimétricas predominantes de sustancia blanca difusas y es frecuente la afectación de sustancia gris central como tálamo o ganglios basales (ver protocolo de Enfermedad desmielinizante). En el FIRES, la RM puede mostrar lesión

nes en hipocampos, corteza insular, tálamo y ganglios basales. En la encefalopatía leve con lesiones reversibles del esplenio del cuerpo calloso, generalmente asociada a infecciones, la DWI muestra una reducción de la difusión del esplenio del cuerpo calloso, con alteraciones leves en la señal en imágenes potenciadas en T1 y T2.

3.4. Electroencefalograma (EEG)

En las encefalopatías agudas, el registro EEG multicanal es una herramienta muy sensible pero muy poco específica para el diagnóstico. Suele mostrar entrecimiento generalizado y existen algunos patrones electroencefalográficos que pueden ayudar al diagnóstico. La presencia de asimetrías en la actividad cerebral con ondas lentas persistentes orienta a una lesión estructural hemisférica, aunque puede ocurrir después de una crisis focal prolongada. La actividad epileptiforme periódica lateralizada (PLED) es típica de la encefalitis herpética, aunque puede aparecer en meningitis y en otras encefalopatías no infecciosas. El patrón *extreme-delta brush*, caracterizado por ondas rápidas beta superpuestas sobre ondas lentas delta, es típico de la encefalitis anti-NMDAR. En pacientes con bajo nivel de consciencia, el EEG permite descartar un estatus epiléptico no convulsivo. Los registros EEG continuos en la UCI pueden ayudar a diagnosticar crisis subclínicas, así como a tener un valor pronóstico.

4. CLAVES DIAGNÓSTICAS

Ante un cuadro encefalopático de instauración aguda o subaguda en la edad pediátrica, algunos cuadros clínicos son muy sugestivos y los debemos tener siempre presentes:

4.1. Encefalitis por virus herpes simple (VHS) 1 o 2

Es la causa más común de encefalitis en niños en el primer mes de vida y la segunda causa en el resto de grupos de edad. Aunque en adultos es característico el debut en forma de síntomas de afectación de lóbulos temporales como afasia, disgeusia y alteraciones mnésicas en el contexto de fiebre, estos síntomas son poco frecuentes en niños más pequeños, en los que se suele presentar en forma de crisis epilépticas repetidas o estatus epiléptico en contexto de fiebre con posterior afectación del sensorio. También son frecuentes en niños los déficits motores residuales (hemiparesia) tras las crisis, debido a la afectación de la vía piramidal secundaria a lesiones necróticas producidas por el virus, que pueden confundirse inicialmente con parálisis de Todd. La RM cerebral muestra característicamente lesiones en lóbulos temporales asimétricas, aunque puede mostrar predominio frontal u occipital en niños pequeños. Hasta en el 25% de pacientes con encefalitis herpética de todas las edades, en las siguientes semanas a la infección viral, se puede desencadenar una encefalitis autoinmune mediada por anticuerpos contra superficie neuronal (anti-NMDAR, la más frecuente). En niños < 4 años, esta complicación se presenta en forma de coreoatetosis y disminución del sensorio, y puede acompañarse de crisis epilépticas refractarias, incluyendo espasmos epilépticos, mientras que en niños > 4 años y adultos se presenta en forma de trastorno de comportamiento (p.ej., rasgos psicóticos) sin alteración de movimiento. La identificación de esta complicación es importante porque los pacientes pueden responder a inmunoterapia.

4.2. Romboencefalitis por enterovirus A71

En niños, las infecciones por enterovirus no polio (A-D) son causa de frecuentes infecciones benignas que no requieren tratamiento, como síndromes febriles, la enfermedad boca-manopie, la herpangina y cuadros de diarrea. En un porcentaje pequeño de casos y con frecuencia en forma de brotes epidémicos puede dar lugar a cuadros de meningitis (causa de > 90% de encefalitis virales con germen identificado, sobre todo en niños < 3 meses) o de encefalitis (10-20% de causa identificable de encefalitis). El serotipo EV71 se ha asociado a brotes epidémicos de romboencefalitis, sobre todo en niños < 4 años, caracterizados por ataxia, mioclonías y alteración de pares craneales. Aunque la mayoría de los casos tienen una rápida resolución y buen pronóstico, en algunos casos pueden asociar a *shock* y miocarditis. Varias formas de enterovirus no polio se han asociado a parálisis flácida aguda con debilidad motora debido a afectación de células del asta anterior medular. Esta asocia con frecuencia a alteraciones longitudinales en la RM, afectando a la sustancia gris medular, lo que se conoce como *mielitis aguda flácida* (AFM, por sus siglas en inglés). La afectación de las extremidades suele ser asimétrica y puede afectar de 1 a 4 extremidades, con gravedad variable desde leve a parálisis completa. La disfunción de pares craneales, incluidas parálisis bulbar e insuficiencia respiratoria que requiera intubación, se ha visto asociada al serotipo D68, con mal pronóstico de recuperación.

4.3. Encefalitis autoinmunes asociadas a anticuerpos contra superficie neuronal

Grupo heterogéneo de síndromes neurológicos que asocian anticuerpos dirigidos contra proteínas de la superficie neuronal o la sinapsis en LCR.

Según el anticuerpo asociado, el síndrome clínico varía y también las características epidemiológicas de los pacientes (edad, sexo), así como el riesgo de asociación tumoral. En la **Tabla 3** se describen las principales encefalitis autoinmunes asociadas a anticuerpos que afectan a la edad pediátrica, siendo la encefalitis anti-NMDAR la más frecuente. De forma global, es característico un inicio agudo-subagudo de diferentes síntomas, incluyendo trastorno de conducta o síntomas psiquiátricos, déficits cognitivos, crisis epilépticas o estatus epiléptico, trastornos de movimiento (p.ej., disquinesias o coreoatetosis), disautonomía y disregulación vigilia-sueño.

4.4. Encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM)

Encefalitis con afectación difusa de sustancia blanca. Es frecuente su asociación con neuritis o mielitis. Más del 50% de los pacientes asocian anticuerpos contra la glicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos (MOG) en sangre. (Ver protocolo de Primer episodio desmielinizante).

4.5. Encefalopatías de causa metabólica

Ante un niño que debuta con un cuadro encefalopático agudo, siempre tenemos que plantearnos la posibilidad de que se trate de un trastorno metabólico y precisar de un tratamiento específico precoz. La presencia de fiebre o proceso intercurrente no lo excluye, puesto que puede ser el factor desencadenante. Este cuadro se halla descrito en el protocolo de Encefalopatías metabólicas.

5. TRATAMIENTO

Se debe realizar un manejo global del paciente con una alteración del nivel de consciencia, iniciando el ABC (*air breath circulation*) mientras

se realiza la anamnesis, la exploración y las pruebas complementarias necesarias. Como principios básicos del tratamiento se debe:

- Mantener la vía aérea permeable, con adecuada oxigenación y ventilación, administrando oxigenoterapia si la saturación de O₂ es baja. Si el paciente presenta un nivel de consciencia bajo (escala de coma de Glasgow ≤ 8 , ver **Tabla 1**) se debe intubar y conectar a ventilación mecánica.
- Mantener la función cardiovascular, monitorizando al paciente, obteniendo vía venosa y administrando fluidoterapia. Estar especialmente atentos a la aparición de hipertensión arterial junto con bradicardia, que podría ser indicativo de hipertensión endocraneal.
- Determinación de glucosa y corrección de hipoglucemia.
- Determinación de equilibrio ácido-base, iones y corrección de las alteraciones.
- Mantener al paciente en normotermia. Administrar antitérmicos si el paciente tiene fiebre. El control estricto de la temperatura mediante hipotermia inducida es una técnica de neuroprotección al conseguir reducir el metabolismo y permitir que los órganos toleren periodos de isquemia más prolongados sin que se produzca un daño irreversible. Aunque su uso se ha generalizado en el tratamiento de adultos con daño hipóxico tras parada, en niños su uso no está protocolizado, aunque cada vez existe más evidencia de su utilidad.
- Se deben tratar los síntomas asociados: crisis convulsivas, agitación, hipertensión

intracraneal (monitorización y tratamiento médico o quirúrgico).

- Aunque el tratamiento de la encefalopatía depende de su etiología, en todos los pacientes con sospecha de encefalitis se recomienda el inicio de aciclovir endovenoso (60 mg/kg/día en neonatos y 30 mg/kg/día fuera del periodo neonatal, repartido cada 8 horas) hasta descartar infección por VHS. Debido a la alta tasa de falsos negativos durante los primeros días, ante una alta sospecha clínico-radiológica, se recomienda repetir el estudio del LCR en 24-72 h ante un primer resultado negativo. Además, se debe añadir antibioticoterapia empírica si hay sospecha o no se puede descartar meningoencefalitis bacteriana. En el inmunocompetente, esta generalmente consiste en cefotaxima asociada a vancomicina, aunque puede variar según zona geográfica y resistencias. En caso de sospecha de ADEM o de encefalitis autoinmune están indicados los corticoides endovenosos u otros inmunomoduladores, como las gammaglobulinas endovenosas o el recambio plasmático (ver protocolo de Enfermedad desmielinizante). Si se sospecha una enfermedad metabólica, se debe considerar la suplementación empírica con tiamina, biotina, piridoxina, riboflavina y vitamina B₁₂.

BIBLIOGRAFÍA

- Cellucci T, Van Mater H, Graus F, Muscal E, Gallentine W, Klein-Gitelman M, *et al*. Clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis in pediatric patient. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;17: e663.
- Davies E, Connolly DJ, Mordekar SR. Encephalopathy in children: an approach to

assessment and management. Arch Dis Child. 2012; 97:452-8.

- Dean NP, Carpenter JL, Campos JM, De Biassi RL. A systematic approach to the differential diagnosis of encephalitis in children. J Pediatr Infect Dis. 2014; 3(2):175-9.
- Graus F, Titulaer M, Balu R, Benseler S, Bien C, Cellucci T, *et al.* A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol. 2016;15:391-404.
- Horvat C, Mtaweh H, Bell M. Management of pediatric neurocritical care patient. Semin Neurol. 2016; 36(6):492-501.
- Houssain E, Nordli E. EEG patterns in acute pediatric encephalopathy. J Clin Neurophysiol. 2013;30:539-44.
- Kneen R, Michael BD, Menson E, Mehta B, Easton A, Hemingway C, *et al.* Management of suspected viral encephalitis in Children-Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy, Immunology and Infection Group National Guidelines. J Infect. 2012;64(5):449-77.
- Lin JJ, Hsia SH, Chiang MC, Lin KL. Clinical application of target temperature management in children with acute encephalopathy. A practical review. Biomed J. 2020;43:211-7.
- Mizuguchi M, Ichiyama T, Imataka G, Okumura A, Goto T, Sakuma H, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of acute encephalopathy in childhood. Brain Dev. 2021;43(1): 2-31.
- Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Laming AS, Sejvar J, Bitnun A, *et al.* Case definitions, diagnostic algorithms and priorities in encephalitis: consensus statement of the International Encephalitis Consortium. Clin Infect Dis. 2013; 57(8):1114-28.