

M.L. Navarro Gómez, F. González, M. Santos Sebastián,
J. Saavedra Lozano, T. Hernández Sampelayo Matos

Sección de Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Hospital General
Universitario Gregorio Marañón. Madrid

DEFINICIÓN

La encefalitis es un proceso inflamatorio del sistema nervioso central, asociado a una evidencia clínica de una disfunción neurológica, debido a múltiples agentes etiológicos, fundamentalmente virus. La contigüidad de las estructuras del SNC, hace que se presenten cuadros mixtos^(1,2), de modo que la infección suele afectar al cerebro y a estructuras próximas al mismo como meninges (meningoencefalitis), pudiendo en otros casos afectar exclusivamente al cerebro (encefalitis) o a la médula espinal (mielitis o encefalomielitis).

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de encefalitis en la población general es de 0,3-0,5/100.000. En la infancia la incidencia es más alta, unos 5-10 casos/100.000 niños, alcanzando en el primer año de vida hasta 17 casos 100.000 niños⁽¹⁻³⁾.

Actualmente la incidencia ha disminuido debido a la vacunación infantil sistemática frente a sarampión, rubéola, parotiditis y polio, así como frente a otras infecciones como la producida por el virus varicela zoster (VVZ) y el de la gripe. El mejor control sanitario y medioambiental

de los vectores transmisores de organismos etiológicos implicados en esta enfermedad y el de otras infecciones como la producida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), también ha hecho disminuir su incidencia. Desde el punto de vista epidemiológico hay que tener en cuenta que muchas encefalitis son estacionales, como las producidas por enterovirus, más frecuentes a finales de verano y otoño, y con una incidencia mayor en menores de 15 años. Otros casos están causados por agentes infecciosos cuya incidencia depende de la localización geográfica (arbovirus en América, *Rickettsia* en EE.UU. y centro Europa, etc.) y por el ciclo biológico de los vectores transmisores (garrapatas, insectos o mosquitos). Recientemente se han descrito en nuestro medio, en época estival, meningoencefalitis secundarias al virus de la Toscana, arbovirus transmitido por la picadura de un *Phlebotomus*^(4,5).

Debe conocerse la existencia de encefalitis endémicas regionales, como la rabia, entre otras, teniéndose en cuenta ante viajeros procedentes de estas zonas^(2,6). Algunas de estas meningoencefalitis han sido descritas en España debi-



do a la introducción de la infección por animales (aves selváticas) como es el caso de la meningoencefalitis por el virus del Nilo Occidental^(7,8).

La encefalomiелitis post infecciosa o encefalomiелitis aguda diseminada (EMAD) es otra forma de encefalitis que se caracteriza por un proceso desmielinizante agudo, que se produce después de infecciones por diversos virus (gripe, varicela, virus exantemáticos) y *Mycoplasma*. La edad de mayor afectación es los 5-6 años, y excepcionalmente puede originarse tras vacunación, habiendo sido documentada con casi todas las vacunas, pero siendo más frecuente después de la triple vírica, y pudiéndose desarrollar hasta 3 meses después de la inmunización, la incidencia en estos casos es de 1-2/1.000.000^(2,9-13).

ETIOLOGÍA

Se identifica un agente infeccioso entre el 15 y el 69% de los casos de encefalitis infantiles^(2,14-18), pudiéndose orientar la etiología según la edad del paciente. **En el periodo neonatal** las causas se especifican en la tabla I. Después del periodo neonatal la etiología más frecuente es la infección por **enterovirus** como echovirus^(7,9,11,30), y coxackie B5⁽¹⁹⁾. Estas encefalitis son de evolución benigna, si bien, en algunos casos pueden tener mayor morbimortalidad, como ocurre con el serotipo 71⁽²⁰⁻²²⁾. Recientemente se ha descrito como causa frecuente de encefalitis en época estival al virus de la Toscana^(4,5). Otras etiologías son la infección por el grupo de los **herpes virus, sobre todo los alfa virus virus herpes simple (VHS) y virus varicela zóster (VVZ), y en**

menor frecuencia, otros herpes virus como VHH6, VHH8, y virus de Epstein-Bar^(15,23). Microorganismos implicados con menos frecuencia en la etiología son otros virus como el de la parotiditis epidémica, rubéola, VRS, parainfluenza, influenza, adenovirus, hepatitis A y B, VIH y rabia. Debido a la falta de erradicación de la infección por el virus del sarampión, éste sigue siendo la causa más importante en todo el mundo de encefalitis postinfecciosa y afecta a 1/1.000 casos de sarampión.

La encefalitis puede producirse también por bacterias como *Bartonella* o *Mycoplasma*⁽¹⁴⁾. Otros microorganismos que pueden producir encefalitis son treponemas, *Leptospira*, *Brucella*, tuberculosis, *Listeria*, *Rickettsia*. Ocasionalmente la encefalitis puede ser una forma de presentación de infecciones como *cryptococosis*, *histoplasmosis*, *blastomycosis* o *coccidioidomycosis* (Tabla I). En los niños procedentes del trópico deberían tenerse también en cuenta *Plasmodium*, *Tripansomoma*, etc.

CLÍNICA

La clínica que es la base del diagnóstico, consiste en una alteración de la función cerebral, manifestándose como alteraciones del comportamiento u otros síntomas neurológicos como déficits motores (ataxia y otras alteraciones del movimiento), alteración de pares craneales, parestesias, convulsiones, así como alteración del nivel de conciencia, siendo éste el síntoma capital, con somnolencia o letargia que, en casos graves, progresa a coma y muerte^(1,2,15).

En la encefalitis infecciosa la **fiebre** es un síntoma que permite diferenciarla

TABLA I. Causas de encefalitis en recién nacidos y niños.

Causas de encefalitis o encefalopatía en RN	Frecuencia	Causas de encefalitis en niños > 1 mes	Frecuencia
Infecciones agudas		Infecciones virus	
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	+
Infecciones congénitas		Infecciones por bacterias	
Virus de la coriomeningitis linfocitaria	++	<i>Mycoplama pneumoniae</i>	+
Cytomegalovirus	++	<i>Borrelia burrgdorferi</i>	+
Rubéola	+	<i>Bartonella henselae</i>	+
Toxoplasma	++	<i>Rickettsia rickettsii</i>	+
Sífilis	+		
Enfermedades metabólicas			
Acidemia propiónica			
Acidemia metilmalónica			
Enf. orina del jarabe de arce	+		
Alteraciones ciclo de la urea			
Alteraciones SNC primarias			
Estatus epiléptico no convulsivo	+		
Isquemia	+		
Hemorragia	+		
Encefalopatía neonatal	++		

Modificada de: Long SS, Pickerig LK, Prober, eds. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008.

de otras causas que producen encefalopatía que pueden cursar de forma similar.

Actualmente se están considerando formas de presentación **subagudas** cuyas manifestaciones clínicas son atípicas o incompletas, con ausencia de fiebre en

los primeros días, o manifestándose con síndrome meníngeo, letargia o alteración leve del comportamiento como únicos signos de presentación inicial. Es importante reconocer estas formas a tiempo para instaurar un tratamiento precoz y,

TABLA II. Situaciones clínicas que pueden simular una encefalitis.
Encefalopatía tóxica

- *Shigella*
- Tos ferina
- *Campylobacter* spp
- *Salmonella* spp
- *Bartonella henselae*
- Encefalopatía aguda necrotizante asociada a influenza
- Síndrome de Reye
- Intoxicación aguda
- Intoxicación por plomo
- Shock por hiperpirexia

Errores congénitos del metabolismo

- Déficit de ornitinttranscarbamilasa en la forma heterocigota
- Acidemia glutárica tipo 1
- Déficit de MCDA (acetil coenzima A deshidrogenasa de cadena media)

- Síndrome MELAS (encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y accidentes vasculares cerebrales)
- Neuropatía óptica de Leber
- Porfiria aguda intermitente
- Adrenoleucodistrofia

Vasculitis del SNC

- Panarteritis nodosa
- Lupus eritematoso diseminado
- Angeítis linfogranulomatosa

Otras alteraciones del SNC

- Tumor (glioma)
- Hemorragia intracraneal
- Pseudotumor cerebral
- Trombosis intracraneal
- Migraña

Modificada de: Long SS, Pickering LK, Prober, eds. En: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008.

con ello, mejorar el pronóstico de la enfermedad⁽²⁴⁾.

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 la afectación neurológica de forma aguda. La sintomatología es de instauración más brusca que en la encefalitis aguda. Lo más característico y persistente en estas formas son las convulsiones^(10,13,16,17). Existen variantes hemorrágicas que cursan de una forma mucho más grave que la habitual. En estos casos debe hacerse el diagnóstico diferencial con esclerosis

múltiple, neuritis óptica, mielitis transversa y neuromielitis óptica o enfermedad de Devic.

En el **paciente inmunodeprimido** la encefalitis puede dar un curso más subagudo o crónico, dando lugar a desmielinización, con atrofia y pérdida neuronal. Estos pacientes pueden tener unos agentes etiológicos diferentes (Tabla III).

DIAGNÓSTICO

Se debe tener un alto índice de sospecha, siendo la clínica la base para hacer el diagnóstico para reconocer precozmente y tratar aquellos casos que lo precisen. Los **neonatos** tienen una respuesta ines-

TABLA III. Encefalitis en inmunodeprimidos.

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Inmunodeficiencia humoral: meningoencefalitis crónica por enterovirus • Inmunodeficiencia celular (incluída la secundaria al trasplante): <ul style="list-style-type: none"> – Leucoencefalopatía multifocal progresiva por virus JC – Encefalitis subaguda por herpes – Encefalitis subaguda por sarampión – Panencefalitis progresiva por rubéola – CMV – VVZ – Toxoplasma | <ul style="list-style-type: none"> • Reacción a la infusión de anti CD3 (OKT3) • Etanercept, Infliximab • Síndrome de inmunodeficiencia adquirida: <ul style="list-style-type: none"> – Toxoplasma – CMV – <i>Cryptococo neoformans</i> – VIH – Leucoencefalopatía multifocal progresiva por virus JC |
|---|--|

Modificada de: Long SS, Pickerig LK, Prober, eds. En: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingston; 2008.

pecífica y limitada a las diferentes agresiones, por eso debe considerarse la posibilidad de encefalitis en cualquier niño con fiebre, rechazo del alimento, irritabilidad, convulsiones, letargo o sepsis. Se deben valorar los antecedentes maternos como son la fiebre intraparto o perinatal, lesiones herpéticas genitales o infecciones durante el embarazo^(6,16). Se realizará **punción lumbar** para cultivo de virus, bacterias y PCR de virus, fundamentalmente. Se debe instaurar tratamiento empírico de forma precoz con **aciclovir IV** si hay alteración hepática con sospecha de afectación multisistémica. Se pueden realizar otras pruebas para apoyar el diagnóstico [**electroencefalograma (EEG)** y **resonancia magnética (RM)**].

Fuera del periodo neonatal, en niños mayores la sintomatología suele ser más

específica de la enfermedad. En la historia clínica debe recogerse la presencia de fiebre y la forma de instauración y progresión del cuadro clínico, así como **antecedentes** de vacunación reciente, enfermedades exantemáticas en los días previos, infección respiratoria aguda, etc. Deben buscarse antecedentes epidemiológicos, época del año, picaduras de insectos o garrapatas, procedencia o viajes recientes a zonas endémicas de encefalitis. En la exploración física se buscarán signos de inflamación parotídea, lesiones cutáneas (eritema crónico migrans, petequias) lesiones de picaduras, hepatoesplenomegalia, faringitis, poliadenopatías, sintomatología respiratoria, etc. La **exploración neurológica** debe ser exhaustiva, valorando estado de conciencia (escala de Glasgow) alteraciones motoras o sensi-



tivas y de los pares craneales, movimientos anormales, debiéndose realizar reevaluaciones periódicas.

En las exploraciones complementarias se hará estudio del LCR, cuyo grado de alteración no se correlaciona con la gravedad del cuadro. Suele existir leucocitosis en cifras bajas de predominio linfocítico (< 200 células/ml), la glucorraquia suele ser normal y la proteinorraquia normal o discretamente elevada. Las **técnicas de PCR en LCR son las técnicas de elección para realizar el diagnóstico etiológico de la encefalitis**, teniendo una alta sensibilidad ($> 95\%$) y especificidad (100%)^(25,26), pudiéndose amplificar el genoma de enterovirus, virus del grupo herpes (HSV1, HSV2, CMV, HHV6, HHV7, EBV) y algunos arbovirus, así como otros microorganismos como *Bartonella*, *Mycoplasma*, VIH. La PCR asimismo se puede utilizar como control seriado para monitorizar el tratamiento. El **cultivo** de virus puede ser de utilidad, aunque tiene poca sensibilidad en el caso de encefalitis por herpes simplex en niños mayores de 6 meses y en adultos⁽²⁷⁾. La RM es la prueba de imagen de elección para el estudio de infecciones del SNC. Detecta antes que la tomografía axial computarizada (TC), los cambios en el parénquima cerebral y define con mayor exactitud la extensión. Puede detectar precozmente lesiones desmielinizantes, lo que permite diferenciar una lesión aguda de una encefalitis postinfecciosa^(28,29). El **TC** es útil para realizar diagnóstico diferencial con otros procesos intracraneales (abscesos, tumores intracraneales). El **EEG** suele manifestar alteraciones con descargas localizadas o difusas sobre un ritmo

de base lento, que suelen preceder a las lesiones que aparecen en RM y el TC. Tiene una sensibilidad del $65-100\%$ ⁽²⁴⁾. El **estudio serológico** en la fase aguda de la enfermedad y en la de convalecencia no ayudan en el diagnóstico agudo, pero es útil para el diagnóstico retrospectivo y estudios epidemiológicos^(30,31). Se puede detectar producción intratecal de anticuerpos, analizando el índice de albúmina/globulinas en LCR, muy útil en la panencefalitis por el virus del sarampión. Se puede también cuantificar la aparición de bandas oligoclonales, lo cual nos orienta a una EMAD, si bien también puede encontrarse en esclerosis múltiple y otros procesos desmielinizantes del sistema nervioso central⁽¹²⁾. La biopsia se podría utilizar; es una técnica muy invasiva que está en desuso, pero cuya indicación sería en pacientes muy graves, con mala evolución clínica a pesar del tratamiento con aciclovir i.v., ya que nos podría orientar al diagnóstico etiológico.

El diagnóstico diferencial con otras encefalopatías se resume en la tabla II.

PROFILAXIS

Las medidas preventivas pueden servir para evitar el desarrollo de esta enfermedad. La inmunización sistemática ha disminuido los casos secundarios a enfermedades vacunales. Se plantea el desarrollo de nuevas vacunas para prevenir las encefalitis por virus como el enterovirus 71. También el control y erradicación de vectores transmisores muestran eficacia en la prevención de encefalitis en zonas endémicas: insecticidas, repelentes potentes, mosquiteras impregnadas en repelentes. La profilaxis postexposición está indi-

cada para evitar la encefalitis por rabia, y el uso adecuado de los productos derivados de la carne para evitar la encefalopatía espongiiforme (enfermedad de Jacob Creutzfeld).

TRATAMIENTO

El tratamiento debe ser multidisciplinar, con la participación de especialistas de neurología, enfermedades infecciosas, neurocirugía y rehabilitación, entre otros.

En la fase aguda puede requerirse de cuidados intensivos, precisando ocasionalmente tratamiento anticonvulsivante y tratamiento de la hipertensión craneal⁽¹⁹⁾.

El tratamiento será a su vez específico del agente **etiológico e individualizado** según la situación clínica del paciente. **Aciclovir IV** es el único fármaco que ha demostrado eficacia para mejorar el pronóstico en encefalitis de virus del grupo herpes (VHS), y con frecuencia, se inicia de forma empírica en este tipo de cuadros⁽²⁷⁾. También la encefalitis por varicela debe tratarse, siendo aciclovir el fármaco de elección y, como alternativa, **Ganciclovir IV**. No obstante, con respecto a la encefalitis originada por este virus, la mayoría de los cuadros son postvaricela, sucediendo por inflamación de carácter autoinmune^(32,33). El aciclovir presenta eliminación renal, por lo que es importante la hidratación abundante para evitar la cristalización, evitando otros medicamentos nefrotóxicos al mismo tiempo⁽¹⁸⁾. **Ganciclovir y foscarnet IV** se utilizan para el tratamiento de encefalitis por CMV^(1,2). **Corticoides e inmunomoduladores:** han sido utilizados en la EMAD. Los corticoides a dosis elevadas e inmunoglobulina hiperinmune muestran resultados diver-

sos en el tratamiento de la encefalitis aguda. La plasmaféresis estaría indicada en casos refractarios.

En las encefalitis por enterovirus no existen recomendaciones de tratamiento con inmunoglobulina i.v., si bien, recientemente se ha comprobado que este tratamiento puede resultar útil en los casos complicados diagnosticados mediante PCR. Esto se debe a que la barrera humoral es la fundamental en la defensa frente a estos virus. Su beneficio va a ser mayor por tanto en pacientes con inmunodeficiencia humoral y en neonatos, que no han formado todavía anticuerpos específicos. No se encuentra recomendado todavía en las guías de tratamiento de encefalitis por enterovirus^(12,21,34,35).

En la encefalitis por VIH está indicado comenzar con tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).

Quizás comentar la buena evolución y, por tanto, dudosa eficacia del tratamiento de las encefalitis por *Mycoplasma, Bartonella* y VEB.

El tratamiento empírico de la meningitis bacteriana podría iniciarse si clínicamente está indicado.

SECUELAS

Las secuelas más frecuentes son desarrollo de focos epilépticos, déficit motor (espasticidad y ataxia), déficits cognitivos y en la memoria, y cambios mentales y también alteraciones en el comportamiento^(3,13). La posibilidad de que exista retraso del desarrollo intelectual y disminución de la función cognitiva nos obliga en estos niños a mantener un seguimiento cercano de su desarrollo psicomotor⁽²⁰⁾.



ENCEFALITIS POR VIRUS HERPES SIMPLE

La encefalitis herpética (HSE), es una enfermedad poco frecuente, secundaria a la infección del sistema nervioso central por virus herpes simplex (VHS), y va a dar lugar a una encefalitis necrotizante aguda^(36,37). Existen casos de pacientes que tras un ciclo de aciclovir presentan recaídas, con aumento de la replicación viral, y también existen casos de asociación familiar de encefalitis. Recientemente se ha descrito que son necesarios una serie de receptores que se expresan en sistema nervioso central, los *Toll-like receptors* (TLRs), como el TLR-3, para evitar la diseminación de VHS-1, así como de otros patógenos⁽³⁸⁾. Esto nos lleva a pensar que existe un condicionamiento genético que puede favorecer la aparición de una encefalitis herpética, y en cuyos casos podría plantearse un tratamiento preventivo de la enfermedad⁽²⁴⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

La encefalitis por herpes simplex es poco frecuente en la población general, con una incidencia de 1 a 4 casos/100.000/año^(39,40). Su distribución es bimodal, sucediendo un tercio de los casos por debajo de los 20 años y un 50% por encima de 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 son debidos a reactivación, sucediendo el pico máximo en torno a los 60-65 años. Dada la mayor morbilidad y mortalidad de este cuadro y la disponibilidad de un tratamiento etiológico que mejora el pronóstico, ante una encefalitis aguda en el niño

mayor de 6 meses y en el adulto debe descartarse esta etiología⁽⁴¹⁾.

CLÍNICA

Caracterizada por sintomatología neurológica con alteración del nivel de conciencia, cambios significativos de personalidad, disfunción cognitiva o síntomas neurológicos focales. Los síntomas más frecuentes son la fiebre o febrícula en el 75%, seguido de convulsiones en sólo dos tercios de los pacientes con encefalitis confirmada^(15,36).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es fundamentalmente **clínico**, confirmándose mediante la amplificación en el líquido cefalorraquídeo del **genoma viral (PCR)**. Esta técnica tiene una sensibilidad del 98% y una especificidad del 94%, con un valor predictivo positivo del 95% y un valor predictivo negativo del 98%. La sensibilidad de esta prueba depende del momento de su realización, siendo ésta mayor entre el 6º y el 10º día del inicio de la sintomatología, y perdiendo sensibilidad, (sólo un 75%), si ésta se realiza demasiado precozmente (<72 horas del inicio de la clínica) debido a la escasa inflamación del LCR. En estos casos debe realizarse una segunda PCR pero en los cuadros sugestivos se debe iniciar aciclovir antes de los resultados de la segunda PCR⁽²⁴⁾. También la PCR pierde sensibilidad si se realiza muy tardía, así como si se realiza después de haber empezado tratamiento específico con antivirales (aciclovir)^(41,42). La **PCR cuantitativa** sirve como marcador pronóstico de la infección. Si el paciente tiene > 100 HVS-1 copias/mm³ (un elevado número de copias), la duración

de la sintomatología, así como la alteración del nivel de conciencia y la posibilidad de alteración en las pruebas de imagen será mayor que si las copias son bajas.

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

El **LCR** en la encefalitis herpética suele presentar pleocitosis entre 10-500 cells/mm³ en un 85%, con predominio mononuclear, si bien la ausencia de celularidad no excluye el diagnóstico. También suele encontrarse hiperproteorraquia (60-700 mg/dl) en el 80% de los pacientes. La glucorraquia puede estar moderadamente disminuida (30-40 mg/dl). El HSV no suele crecer en cultivos del LCR. Aproximadamente el 50% de las encefalitis tienen aumento de los hematíes en el LCR.

En la **RM** son típicas las imágenes de hiperseñal en T2 en la zona inferior y medial del lóbulo temporal extendiéndose hacia la ínsula⁽²⁾. Con respecto a las alteraciones encontradas en el **EEG**, podemos encontrar un enlentecimiento de la actividad de forma generalizada, seguido posteriormente de ondas paroxísticas o procesos trifásicos de predominio temporal. En algunas circunstancias aparecen descargas epileptiformes periódicas con una intensidad de 2-3 hercios originadas en el lóbulo temporal. La ausencia de alteración en el EEG no excluye la posibilidad de una encefalitis por VHS, así como la resolución de las anomalías tampoco se correlaciona con la recuperación clínica.

La cuantificación de la **producción intratecal de anticuerpos** puede servir para diagnóstico, pudiendo encontrar IgM en LCR si se trata de una primoinfección, o bien un aumento cuadruplicando los títulos

de IgG en LCR en 3 semanas si se trata de una reactivación de una infección previa. La producción intratecal de Ac no es sensible en fases precoces de la enfermedad⁽³⁶⁾.

TRATAMIENTO

Aciclovir intravenoso: actualmente en niños menores de 12 años la Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda dosis de 20 mg/kg/8 horas durante 14-21 días⁽⁴³⁾, estas dosis también deben emplearse en infección diseminada por herpes simplex en recién nacidos, durante 21 días. Se ha demostrado que estas dosis mejoran el pronóstico, disminuyen las complicaciones y las recidivas. Debe monitorizarse la toxicidad del fármaco realizándose controles de leucocitos en sangre periférica y en caso de leucopenia valorar la administración de factores estimulantes de crecimiento de colonias de granulocitos^(19,44).

La replicación del virus a nivel cerebral en muchos pacientes con encefalitis persiste después de haber acabado el tratamiento con aciclovir, lo que sugiere que es necesario replantearse tanto el tiempo como la dosis necesaria⁽²⁴⁾. El tratamiento se debe iniciar lo antes posible, en cuanto se tenga la sospecha diagnóstica, siendo éste uno de los factores que más influye en el pronóstico de la enfermedad⁽³³⁾.

No existe consenso en cuanto a la necesidad de obtener LCR de control al final del tratamiento (14 días) para monitorizar la positividad de la PCR; 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



sistema nervioso central o bien un mecanismo de tipo inflamatorio mediado inmunológicamente. No se conoce la causa por la que puede suceder, pero no parece estar relacionado con una resistencia al tratamiento, ya que los virus aislados de nuevo son sensibles a aciclovir. En caso de recaídas se han empleado dosis de aciclovir de 20 mg/kg/8 horas durante 21 días⁽⁴⁵⁾. Actualmente están 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 de forma oral con **valaciclovir**⁽¹⁵⁾.

La terapia antiviral puesta de forma empírica puede ser suspendida si la PCR para VHS en LCR es negativa después de las primeras 72 horas del inicio de los síntomas en un paciente con baja probabilidad de presentar una encefalitis (normal nivel de conciencia, con prueba de neuroimagen normal y menos de 5 leucocitos en LCR)⁽²⁷⁾. El uso de corticoides asociados a aciclovir IV, disminuye la inflamación cerebral y puede mejorar el pronóstico⁽²⁴⁾. En encefalitis por VHH6 aciclovir es menos eficaz que ganciclovir, y en caso de VHH7 el antiviral de elección sería foscarnet⁽¹³⁾.

PRONÓSTICO

Es fundamental conocer que en ausencia de tratamiento la encefalitis presenta una mortalidad que asciende al 70%, con una minoría de pacientes que vuelvan a su función neurológica normal⁽²⁷⁾. El tratamiento con aciclovir produce una disminución de la mortalidad hasta un 0-10%⁽²⁴⁾. Los factores que influyen en el pronóstico una vez que se realiza tratamiento con aciclovir son los siguientes⁽¹⁵⁾:

- Edad: mejor pronóstico a edades más tempranas.
- Nivel de conciencia en el momento de la presentación clínica: si éste es menor de 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.
- Carga viral: peor si la PCR cuantitativa en LCR es mayor.
- Alteraciones en el EEG o en la RM empeoran el pronóstico.

GUÍAS CLÍNICAS RECOMENDADAS

- Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, et al. Infectious Diseases Society of America. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008; 47(3): 303-27.

BIBLIOGRAFÍA

1. Willoughby RE. Encephalitis, Meningo-encephalitis and Postinfectious Encephalomyelitis. En: Long SS, Pickering LK, Prober CH G, eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. Third edition. Philadelphia PA: Churchill Livingstone; 2008. p. 310-8.
2. Whitley RJ. Viral Infections of the Central Nervous System. En: Gershon AA, Hotez PJ Katz SL, eds. *Infectious Diseases of Children*. Eleventh edition. Philadelphia Pennsylvania: Mosby; 2004. p. 855-78.
3. Koskiniemi M, Rautonem J, Lehtokski-Lehtiniemi E. Epidemiology of encephalitis in children: a 20 year survey. *Ann Neurology*. 1991; 29: 492-7.

4. Sanbonmatsu-Gámez S, Pérez-Ruiz M, Collao X, Sánchez-Seco MP, Morillas-Márquez F, De la Rosa-Fraile M, et al. Toscana virus in Spain. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11: 1701-7.
5. Charrel RN, Gallian P, Navarro-Marí JM, Nicoletti L, Papa A, Sánchez-Seco MP, et al. Emergence of Toscana Virus in Europe. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11: 1657-63.
6. Romero JR, Newland JG. Viral meningitis and encephalitis: traditional and emerging viral agents. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2003; 14(2): 72-82.
7. Figuerola J, Soriguer R, Rojo G, Gómez-Tejedor C, Jiménez-Clavero MA. Seroconversion in wild birds and local circulation of West Nile virus, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2007; 13: 1915-7.
8. Kaptoul D, Viladrich PF, Domingo C, Niu-bó J, Martínez-Yélamos S, De Ory F, et al. West Nile virus in Spain: report of the first diagnosed case (in Spain) in a human with aseptic meningitis. *Scand J Infect Dis*. 2007; 39: 701.
9. Garg RK. Acute disseminated encephalomyelitis. *Postgrad Med J*. 2003; 79: 11-7.
10. Trenenbaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis. A long term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology*. 2002; 59: 1224-31.
11. Feigin RD. Pediatric Infections of the Central nervous System. *Seminars in Pediatrics Infectious Diseases*. 2003; 14: 72-107.
12. Bennetto L, Scolding N. Inflammatory/post-infectious encephalomyelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75(I): 22-8.
13. Russell CD. Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2003; 14: 90-5.
14. Bitum A, Ford-Jones E, Blaser S, Richardson S. *Mycoplasma pneumoniae* Encephalitis. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2003; 14: 96-107.
15. Kimberlin D. Herpes Simplex Virus, Meningitis and encephalitis in neonates. *Herpes*. 2004; 11 Supplement 2: 65A-76A.
16. Johnson RT, Griffin DE, Hirsch RI. Measles encephalomyelitis clinical and immunologic studies. *N Engl J Med*. 1982; 310: 137-41.
17. Hynson JL, Coleman LT. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology*. 2001; 56: 1308-12.
18. 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.
19. Banfi AP. Encefalitis: ¿cuáles y cómo tratar? *Rev Child Infect*. 2003; 20(1): 28-33.
20. Chang LY, Huang LM, Gau SS, Wu YY, Hsia SH, Fan TY, et al. Neurodevelopment and cognition in children after enterovirus 71 infection. *N Engl J Med*. 2007; 356(12): 1226-34.
21. Cheng MF, Chen BC, Huang TS, Hsieh KS, Chen SN, Liu YC. Clinical application of reverse transcription polymerase chain reaction and intravenous immunoglobulin for enterovirus encephalitis. *Jpn J Infect Dis*. 2008; 61(1): 18-24.
22. Cisterna DM, Palacios G, Rivero K, Girard D, Lema C, Freire MC. Epidemiology of enterovirus associated with neurologic diseases. *Medicina (Buenos Aires)*. 2007; 67(2): 113-9.
23. Kimberlin DW. Herpes Simplex Virus Infections of Central Nervous System. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2003; 14: 83-9.
24. De Tiège X, Rozenberg R, Héron B. The spectrum of herpes simplex encephalitis in children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008; 12(2): 72-81.
25. 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.
26. Atkins JT. HSV PCR for CNS infections. Pearls and pitfalls. *Pediatr Infect Dis J*. 1999; 18: 823-4.
 27. Tyler KL. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *Herpes*. 2004; 11 Supplement 2: 57A-64A.
 28. Hunter JV, Morris MC. Neuroimaging of Central Nervous System Infections. *Semin Pediatr Infec Dis*. 2003; 14: 140-64.
 29. 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.
 30. Bitnum A, Ford-Jones EL, Martin P. Acute childhood encephalitis and Mycoplasma pneumoniae. *Clin Infect Dis*. 2001; 32: 1674-84.
 31. Murphy SNK, Faden HS, Cohen ME. Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics*. 2002; 110: 21.
 32. Kimberlin DW, Lin CY, 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.
 33. Benson PC, Swadron SP. Empiric acyclovir is infrequently initiated in the emergency department to patients ultimately diagnosed with encephalitis. *Ann Emerg Med*. 2006; 47(1): 100-5.
 34. Martínez A, Ramos JT, Rojo P, Gómez Sánchez E, Salinas JA. Respuesta espectacular de una encefalomyelitis aguda diseminada tras altas dosis de esteroides. *An Pediatr*. 2005; 63(5): 134-5.
 35. Stonehouse M, Gupte G, Wassmer E, Whitehouse WP. Acute disseminated encephalomyelitis. Recognition in the hands of general paediatricians. *Arch Dis Child*. 2003; 88: 122-4.
 36. Hsieh WB, Chiu NC, Hu KC, Ho CS, Huang FY. Outcome of herpes simplex encephalitis in children. *J Microbiol Immunol Infect*. 2007; 40(1): 34-8.
 37. Steiner I, Kennedy PG, Pachner AR. The neurotropic herpes virus: herpes simplex and varicella zoster. *Lancet Neurol*. 2007; 6(11): 1015-28.
 38. Zhang SY, Jouanguy E, Ugolini S, et al. TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. *Science*. 2007; 317 (5844): 1522-7.
 39. Whitley RJ. Viral encephalitis. *N Engl J Med*. 1990; 323: 242-50.
 40. Skolden B, Forsgren M, Alestig K, Bergstrom T, Burman L, Dahlqvist E, et al. Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis. Randomised multicentre study in consecutive Swedish patients. *Lancet*. 1984; 2: 707-11.
 41. Whitley RJ, Kimberlin DW. Herpes simplex encephalitis: children and adolescents. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2005; 16(1): 17-23.
 42. Luzondo RJ, Andrade E, Alfonso I, Papanizian O. Treatment of herpes simplex encephalitis in children. *Rev Neurol*. 2006; 42 Suppl 3: S103-7.
 43. De Tiege X, Rozemberg F, Des Portes V, Lobut JB, Lebon P, Ponsot G, et al. Herpes simplex encephalitis relapses in children: differentiation of two neurologic entities. *Neurology*. 2003; 61: 241-3.
 44. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs R, Powell DA, Corey L, et al. Safety and efficacy of high doses intravenous acyclovir in the management of neonate herpes simplex virus infectious. *Pediatrics*. 2001; 108: 230-8.
 45. Elbers JM, Bitnun A, Richardson SE, Ford-Jones EL, Tellier R, Wald RM, et al. A 12 year prospective study of childhood herpes simplex encephalitis: is there a broader spectrum of disease? *Pediatrics*. 2007; 119: e99-407.