

## **ENCEFALITIS**

Antonio Rodríguez Núñez (1), Laura Pérez Gay (2), Miguel Fonte (3).

1. Servicio de Críticos y Urgencias Pediátricas. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. 2. Servicio de Pediatría. Hospital Lucus Augusti, Lugo. 3. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital San Joao, Porto.

Actualización: marzo 2013.

### **Concepto**

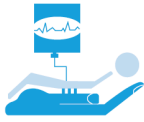
Inflamación aguda del parénquima cerebral, secundaria a una infección o una reacción autoinmune y que da lugar a una disfunción neuropsicológica difusa o focal.

### **Epidemiología**

Enfermedad predominante en niños y adultos jóvenes, especialmente en los menores de un año. La incidencia global en países europeos es de 10 casos / 100.000 niños / año, que se duplica en el grupo de edad menor de 1 año y disminuye a la mitad en el grupo de 10-12 años. Suele ser más frecuente en el otoño e invierno.

### **Etiología (Tablas 1 y 2)**

La encefalitis puede ser causada o desencadenada por múltiples agentes, fundamentalmente virus. En un tercio de los casos, no se encuentra su etiología.



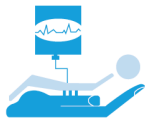
## **Clasificación según fisiopatología**

La **encefalitis primaria**, directa o primitiva es la que habitualmente se denomina encefalitis aguda. Es debida a la agresión directa del virus, por lo que éste se podría aislar en el tejido nervioso. Afecta predominantemente a la sustancia gris. No existe una “ventana libre” de síntomas entre la infección viral y el inicio de la clínica neurológica.

La **encefalitis de mecanismo inmuno-mediado**, en la que en ocasiones puede reconocerse un antecedente infeccioso o vacunal y entre las que destaca la encefalomielitis aguda diseminada (EMAD). Cada vez son más reconocidos los anticuerpos implicados en encefalitis previamente idiopáticas, especialmente el anticuerpo anti receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) y menos frecuentemente, los anticuerpos contra el complejo VGKC (canal de K<sup>+</sup> regulado por voltaje). El concepto de encefalitis límbica se refiere al proceso inflamatorio que se localiza en esta área y cuyos síntomas típicos son de tipo psiquiátrico, especialmente en adultos. Puede tener origen paraneoplásico (menos en niños) o autoinmune, en relación con los anticuerpos previamente citados. Si la afectación predominante es tronco y cerebelo, se denomina romboencefalitis.

## **Cuadro clínico**

El principal síntoma guía es la alteración del nivel de conciencia, que puede variar desde irritabilidad, somnolencia o confusión hasta coma profundo, al que se asocian fiebre (especialmente en caso de infección) y cualquier síntoma de disfunción cerebral (lo cual la distingue de la meningitis).



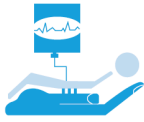
El inicio de las manifestaciones puede ser brusco, en forma de crisis convulsivas, aunque es más frecuente un cuadro previo de varios días de un proceso febril inespecífico, al que se asocia una alteración progresiva del nivel de conciencia, con irritabilidad, alteraciones del comportamiento, alucinaciones, afasia, somnolencia, confusión, desorientación, letargia... La presencia de cefalea, náuseas/vómitos, fotofobia y dolor en la nuca con o sin signos meníngeos es frecuente.

En la encefalitis postinfecciosa (EMAD) existe un “período ventana” libre de síntomas de 1-2 semanas de duración entre la presencia de una enfermedad exantemática o administración de vacuna y el inicio del cuadro neurológico.

Con un patrón bastante variable, en un periodo de unos días, pueden aparecer una serie de signos neurológicos, incluyendo:

- Convulsiones de características variadas: generalizadas, focales temporales, status convulsivo, otras.
- Ataxia.
- Afectación de pares craneales.
- Distonía, temblor y otros signos extrapiramidales.
- Crisis vegetativas, incluyendo hipertermia, hipertensión arterial, sudoración, arritmias, taquipnea/apnea.

Manifestaciones de riesgo vital: La más importante es la herniación transtentorial por hipertensión intracraneal aguda, secundaria a edema cerebral. Debe sospecharse y actuar de inmediato ante un empeoramiento del nivel de conciencia, la aparición de anisocoria y/o ausencia de reflejo fotomotor y la inestabilidad cardiorrespiratoria, con bradicardia o bradipnea.



Las anomalías neurológicas, tanto generalizadas como focales, pueden mantenerse, regresar, progresar o fluctuar en el tiempo. Existe la posibilidad de que tras una encefalitis viral (en el mes siguiente) aparezca un síndrome de coreoatetosis sin nuevas lesiones en la resonancia magnética (RM), atribuido a mecanismo inmunológico.

### **Estudios complementarios**

En la tabla 3 se muestran las exploraciones y estudios complementarios, con una sugerencia de orden para su realización, ante una posible encefalitis ingresada en UCIP.

Pruebas de imagen: Aunque el paciente ingrese con el juicio clínico de encefalitis, es una prioridad descartar la presencia de una lesión ocupante de espacio (hematomas, hemorragias, tumores) susceptible de tratamiento neuroquirúrgico urgente. Por ello, la tomografía computerizada (TC) craneal será una de las primeras pruebas a realizar. Debe realizarse sin y con contraste. Su normalidad no descarta una encefalitis ya que es una técnica poco sensible en la fase inicial, pero permite realizar una punción lumbar sin riesgos.

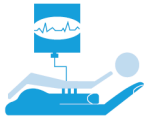
La RM constituye la prueba de imagen más sensible y está sustituyendo a la TC en la evaluación neurorradiológica, ya que constata alteraciones en fases más precoces y en más áreas cerebrales. En general, en encefalitis virales aumenta el contenido de agua en las zonas afectas, resultando en hiposeñal en T1 e hiperseñal en T2. Las alteraciones en las secuencias de difusión son los cambios más precoces, en localización temporal en la encefalitis herpética. En las encefalitis autoinmunes la RM inicial es muchas veces normal o inespecífica. En la EMAD existe un patrón típico de afectación con múltiples lesiones afectando a la sustancia blanca periventricular y a la zona cortico-subcortical.



Análisis del Líquido cefalorraquídeo (LCR): La punción lumbar (PL) debe realizarse con el paciente sedoanalgesiado, en posición horizontal, con aguja fina y sistema manual de medición de la presión del LCR. Es preciso realizar una técnica de neuroimagen antes de la PL en caso de: signos neurológicos focales, disminución del nivel de conciencia (escala de Glasgow <13 o descenso >2 puntos), postura anormal, papiledema, status convulsivo no estabilizado, bradicardia relativa con hipertensión, y movimientos anormales de los ojos. El riesgo-beneficio de la PL debe valorarse de forma especial en: pacientes inmunocomprometidos, estado de shock, anomalías de coagulación, infección en el local de punción, insuficiencia respiratoria, o sospecha de meningococemia. La presencia de edema cerebral significativo, desviaciones de la línea media de los hemisferios cerebrales, o cisternas basales muy pequeñas contraindica la PL.

Una vez obtenida, la muestra de LCR debe enviarse a los laboratorios para los siguientes análisis:

- Tinción de Gram, celularidad, glucosa y proteínas. Habitualmente encontraremos: ligera pleiocitosis (< 500 células/mm<sup>3</sup> con un promedio de 100 células/mm<sup>3</sup>) con predominio linfocitario y glucorraquia y proteinorraquia en límites normales o ligeramente elevadas.
- Cultivos para bacterias, virus, hongos y micobacterias.
- En caso de sospecha clínica de encefalitis autoinmune, se puede recoger muestra para anticuerpos anti NMDAR y VGKC.
- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para Herpes simple, enterovirus, influenza, etc. Es la prueba estándar de referencia para un diagnóstico etiológico precoz, especialmente en la encefalitis herpética.



- Serología viral inicial. Es poco útil ya que no siempre se realiza una segunda punción 1 ó 2 semanas después, para comprobar la elevación de los títulos de anticuerpos.

La repetición del análisis del LCR está indicada en caso de resultados normales al inicio del cuadro, con empeoramiento clínico o ausencia de mejoría o respuesta al tratamiento realizado. La PCR para Herpes simple puede dar falsos negativos durante los tres primeros días del proceso, especialmente en aquellas muestras con menos de 10 leucocitos/mm<sup>3</sup>. Se aconseja no suspender el tratamiento si existe sospecha clínica y repetir la PCR en una muestra obtenida en los días siguientes.

El electroencefalograma (EEG) en la encefalitis es muy sensible ya que está alterado prácticamente siempre, pero es poco específico. Se caracteriza por una afectación generalizada con ondas lentas. En la encefalitis herpética se ha descrito la focalidad temporal y descargas en brotes de complejos punta-onda. Ante la presencia de un status convulsivo o si se sospecha un status bioeléctrico, el EEG debe realizarse de forma urgente, manteniendo una monitorización continua de la actividad cerebral.

Analítica de sangre. Incluirá:

- Hemograma, pH, glucosa, transaminasas, ácido láctico, amonio y electrolitos (para descartar otras encefalopatías agudas).
- Muestra de suero congelada para serología posterior, con posibilidad de realizar virus, bacterias, hongos y parásitos dependiendo de la orientación diagnóstica que vaya adquiriendo el cuadro. Será necesaria una segunda muestra pasadas al menos 1-2 semanas tras el inicio del cuadro. Se pueden realizar anticuerpos anti NMDAR o VGKC en suero.



- Cociente IgG en LCR / IgG suero dividido por el cociente albúmina LCR / albúmina suero: Si es superior a 1 indica que existe una mayor producción de anticuerpos en LCR que en el suero.

### Otros estudios:

Solicitaremos tóxicos en sangre y orina ante la más mínima sospecha de intoxicación o incluso de forma sistemática.

Los cultivos en cualquier líquido biológico que podamos obtener del paciente pueden servirnos para corroborar la etiología y descartar otras causas.

La biopsia cerebral constituyó el método clásico de diagnóstico definitivo. Actualmente se utiliza de forma excepcional ante cuadros de muy mala evolución, sin respuesta al tratamiento.

**Tratamiento** (ver la propuesta de algoritmo en la figura 1)

#### **a) Medidas urgentes**

La preservación de las funciones vitales será prioritaria. En este sentido los riesgos principales son la hipertensión intracraneal aguda, la incapacidad para mantener patente la vía aérea y las crisis convulsivas prolongadas.

Si se presentan signos de **hipertensión endocraneal** (hipertensión arterial, bradicardia, alteraciones pupilares) se utilizarán las medidas habituales (suero salino hipertónico al 3 %, manitol, hiperventilación controlada), procediendo a la monitorización de la presión endocraneal si fuera preciso.

La **vía aérea** se verá comprometida en caso de disminución importante del nivel de conciencia. Por eso, debe monitorizarse de forma estrecha el nivel de conciencia,



mediante la escala de Glasgow, de modo que si la puntuación es menor de 8-9, se procederá a la intubación y asistencia ventilatoria que sea necesaria.

Las **crisis bioeléctricas cerebrales** deben tratarse de inmediato, siguiendo el protocolo habitual en las crisis comiciales y status convulsivo.

### **b) Tratamiento etiológico**

El tratamiento etiológico precoz es crucial en el pronóstico de la encefalitis por virus Herpes y debe ser empírico, tan pronto como se sospeche esta posibilidad. Se debe administrar aciclovir (15 mg/kg cada 8 horas, iv). La duración del tratamiento no está establecida de forma definitiva, pero se recomienda que sea al menos de 21 días, para minimizar el riesgo de recidiva.

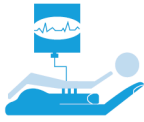
También es factible el tratamiento etiológico de la encefalitis por *Mycoplasma pneumoniae* aunque no está tan clara la urgencia del mismo. Debe realizarse con azitromicina (20 mg/kg/24 horas, iv, durante 5 días, máximo 500 mg/día).

Teniendo en cuenta que la clínica inicial puede ser indistinguible de una meningitis bacteriana, se recomienda administrar desde el ingreso tratamiento con cefotaxima o ceftriaxona, hasta descartar esta posibilidad etiológica.

En caso de encefalitis por Varicela-zóster está indicado tratamiento con aciclovir (1500mg/m<sup>2</sup>/día en 3 tomas, durante 7 días, iv). Si la encefalitis es causada por Citomegalovirus, el tratamiento recomendado es ganciclovir e inmunoglobulina humana inespecífica.

Ante la sospecha o confirmación de otros agentes etiológicos se utilizará el tratamiento correspondiente (antibióticos específicos, tuberculostáticos, antiparasitarios, etc.).





El tratamiento más aceptado de la encefalitis inmuno-mediada es el corticoideo, aunque también puede tratarse con una pauta de inmunoglobulinas. En algunos casos se ha realizado plasmaféresis y en refractarios se han utilizado la ciclofosfamida y el rituximab. Los corticoides se recomiendan a dosis altas (metilprednisolona, 30 mg/kg/día, iv, máximo 1 g/día durante 3-5 días) seguidas de pautas orales prolongadas (prednisolona, 2 mg/kg/día, oral, máximo 80 mg/día, durante 1-2 meses) con descenso progresivo hasta su retirada tras 2-3 semanas. La pauta de inmunoglobulina humana inespecífica es de 2 g/kg, repartidos en una o varias dosis (entre 2 g/kg/día y 400 mg/kg/día durante 5 días). La plasmaféresis se realiza en pauta de 7 sesiones durante 14 días.

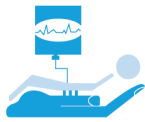
### **Otras medidas terapéuticas**

Se adaptarán a las circunstancias clínicas de cada paciente en particular, atendiendo en especial a la estabilidad respiratoria y hemodinámica, las posibles alteraciones electrolíticas (en relación con trastornos como síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, síndrome pierde sal o diabetes insípida central). Se vigilará también la función renal ante la posibilidad de nefrotoxicidad por el aciclovir.

### **¿A quién consultar?**

El apoyo por parte de los equipos de neurología, neurofisiología y microbiología es importante para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento clínico de los pacientes.

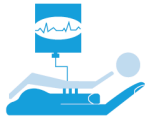
### **Criterios de gravedad y factores pronóstico**



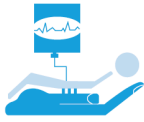
Existen varios criterios de gravedad, entre los que destacan el grado de deterioro inicial del nivel de conciencia y el debut con crisis convulsivas prolongadas. El número de copias de DNA viral detectadas en LCR y el grado de afectación en el EEG también constituyen marcadores de gravedad, siendo peor el pronóstico a mayor número de copias virales y mayor enlentecimiento del EEG. El retraso en el inicio del tratamiento con aciclovir en la encefalitis herpética es un factor claramente relacionado con mala evolución, así como las pautas cortas de tratamiento que se han asociado con mayor riesgo de recidivas.

### **Evolución esperada**

Es muy variable, dependiendo de la edad, etiología, manifestaciones clínicas y tratamiento realizado en cada paciente. Se ha referido una mortalidad global entre el 5 y el 10 %. Una evolución favorable sin secuelas es posible con un diagnóstico precoz y un manejo adecuado en hasta el 75 % de los pacientes. De todas formas, aún con el mejor tratamiento, es de esperar que entre el 15 y 25 % queden con secuelas como retraso mental, sordera, trastornos visuales, epilepsia y parálisis cerebral. También se han descrito problemas de aprendizaje, memoria y comportamiento en un alto porcentaje de pacientes que han padecido encefalitis autoinmune. La respuesta al tratamiento inmunosupresor puede ser lenta y se presentan recaídas en el 25 % de las encefalitis anti-NMDAR.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Rey Galán C, Concha Torre A. Encefalitis. En: Casado Flores J, Serrano A. Urgencias y tratamiento del niño grave. Síntomas guía, técnicas y cuidados intensivos. 2ª ed. Ergon, S.A., Madrid, 2007, pp. 484-488.
2. Muñoz Bonet JI. Meningitis y encefalitis. En: López-Herce Cid J, Calvo Rey C, Rey Galán C, Rodríguez Núñez A. Manual de Cuidados Intensivos Pediátricos. 4ª ed. Publimed, Madrid, 2013 (en prensa).
3. Nadel S. Infections of the central nervous system. En: Wheeler DS, Wong HR, Shanley TP. Pediatric Critical Care Medicine. Basic science and clinical evidence. Springer-Verlag, London, 2007, pp. 956-976.
4. Singhi PD, Singhi SC, Newton C, Simon J. Central nervous system infections. En: Nichols DG. Rogers' Textbook of Pediatric Intensive Care. Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008, 1353-1399.
5. Falchek SJ. Encephalitis in the pediatric population. *Pediatr Rev* 2012;33:122-33.
6. Lawrence RS. Herpes Simplex virus. En: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 18ª ed. Filadelfia: Saunders, 2007;249: 2484-2492
7. Schleede L, Bueter W, Baumgartner-Sigl S, et al. Pediatric herpes simplex virus encephalitis: a retrospective multicenter experience. *J Child Neurol* 2013;28:321-31.
8. [Tenenbaum S](#), [Chitnis T](#), [Ness J](#), [Hahn JS](#); [International Pediatric MS Study Group](#). Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2007;17;68:S23-36.
9. Armangue T, Titulaer MJ, Málaga I, Bataller L, Gabilondo I, Graus F, Dalmau J. Pediatric Anti-N-methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. Clinical Analysis and

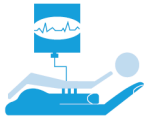


- Novel Findings in a Series of 20 patients. *J Pediatr* 2012 Nov 16 (Epub ahead of print).
10. Hacoheh [Y](#), [Wright S](#), [Waters P](#), [Agrawal S](#), [Carr L](#), [Cross H](#) et al. Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens. [J Neurol Neurosurg Psychiatry](#). 2012 Nov 22. (Epub ahead of print)
  11. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis* 2012;54:899-904.
  12. Kirkham FJ. Guidelines for the management of encephalitis in children. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:107-10.
  13. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The Management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Inf Dis* 2008,47:303-27
  14. Kneen R, Michael BD, Menson E, 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; 64:449–77.
  15. Simon DW, Da Silva YS, Zuccoli G, Clark RSB. Acute encephalitis. *Crit Care Clin* 2013;29:259-77.



Tabla 1. Agentes causales de encefalitis en nuestro medio.

<i>Posibles</i>	<i>Muy raros o excepcionales</i>
<b>VIRUS</b>	
<b>Herpes simple 1 y 2</b>	Herpes tipo 6
Varicela zóster	VIH
Virus de Epstein-Barr	Parotiditis
Enterovirus: Coxsachie, Echo	Sarampión
Influenzae A y B	Rubéola
Adenovirus	Rotavirus
	Rabia
	Arbovirus
	Hantavirus
<b>Otros agentes infecciosos</b>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
	<i>Listeria monocytogenes</i>
	<i>Salmonella</i>
	<i>Brucella</i>
	<i>Borrelia</i>
	<i>Rickettsias</i>
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	<i>Cisticercosis</i>
	<i>Plasmodium falciparum</i>
	<i>Tripanosomas</i>
	<i>Amebas</i>



**SECIP**

SOCIEDAD Y FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

**Actualizado 2013**

	Hongos: blastomycosis, coccidiomycosis, criptococosis, histoplasmosis
<b>Post-infecciosa o post-vacunal</b>	
Sarampión	
Rubéola	
Varicela	
Mycoplasma pneumoniae	
Influenzae	



Tabla 2. Etiología de la encefalitis según la epidemiología

<b>Dato epidemiológico</b>	<b>Agentes posibles</b>
Contacto con animales - Gatos:  - Perros:  - Roedores:  - Ovejas y cabras:	- <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Coxiella burnetti</i> , <i>Bartonella henselae</i>  - Rabia  - <i>Bartonella quintana</i> , encefalite de la garrapata  - <i>Coxiella burnetti</i>
Alimentos - Carne mal cocida  - Leche no pasteurizada	- <i>Toxoplasma gondii</i>  - <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Coxiella burnetti</i> , <i>Borrelia burgdorferii</i>
Actividades recreativas - Actividades aire libre	- Todas las enfermedades transmitidas por vectores artropodos
Natación (aguas de río)	- Enterovirus, <i>Naegleria fowleri</i>
Contacto sexual	- HIV, <i>Treponema pallidum</i>

(Adaptado de IDSA Guidelines for Management of Encephalitis<sup>13</sup>)



Tabla 3. Exploraciones y estudios complementarios en una encefalitis.

<i>Exploración</i>	<i>Prioridad (1: realización inmediata, 2: puede diferirse horas o días, según el caso)</i>
TC con contraste	1 (si estuviera disponible, preferible la RM)
Resonancia magnética	2
Punción lumbar	1 (tras descartar lesión ocupante de espacio, en posición horizontal y midiendo la presión intracraneal)
Electroencefalograma	2 1 (en status convulsivo o sospecha de status bioeléctrico)
Analítica de sangre	1
Tóxicos y estudio metabólico inicial en sangre y orina	1 (ante sospecha de intoxicación)
Estudios microbiológicos en secreciones respiratorias y líquidos biológicos	1
Biopsia cerebral	2



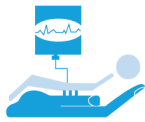


Figura 1. Pauta de actuación y tratamiento de la encefalitis

