



Revisión

Consecuencias de la encefalitis aguda infecciosa que determinan la discapacidad y mortalidad de los pacientes

Consequences of acute infectious encephalitis that determine the disability and mortality of patients

Paul Cardona Montoya

Médico, residente de Neurología clínica, Fundación Instituto Neurológico de Colombia, Medellín, Colombia

José Alejandro Ramírez Quirós, Residente de

Neurología clínica, Fundación Instituto Neurológico de Colombia, Medellín, Colombia

Valeria Uribe Vizcarra, Médica general, Residente de Neurología clínica, Fundación Instituto Neurológico de Colombia, Medellín, Colombia

Juan Pablo Duran Tabera, Médico general, Universidad del Quindío, Armenia, Colombia

Diana Gómez Meza, Neuróloga clínica, Fundación Instituto Neurológico de Colombia, Medellín, Colombia

Acceda a este artículo en siicsalud

www.siicsalud.com/dato/experto.php/173839
Recepción: 20/11/2023 - Aprobación: 07/01/2024
Primera edición, www.siicsalud.com: 17/01/2024

Enviar correspondencia a: Valeria Uribe Vizcarra, Fundación Instituto Neurológico de Colombia, Medellín, Colombia
valeriauribevizcarra@gmail.com

+ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

doi® <https://dx.doi.org/10.21840/siic/173839>



Abstract

Acute encephalitis is a syndrome characterized by an altered state of consciousness and inflammation of the brain parenchyma. It is associated with multiple causes, including infectious ones, with viral ones being the most commonly identified. To approach these patients, it is essential to perform a detailed clinical history and physical examination, studies of the cerebrospinal fluid, and ideally, a brain MRI. With these findings, an etiological approach can be made. According to the availability of diagnostic studies, in 20% or more of patients the cause cannot be established. Initial stabilization of the patient and early empirical treatment with high-dose acyclovir have an impact on mortality and disability.

Keywords: acute febrile encephalopathy, herpes simplex encephalitis, meningitis, encephalitis, infection

Resumen

La encefalitis aguda es un síndrome caracterizado por alteración del estado de consciencia e inflamación del parénquima encefálico; se asocia con múltiples causas, entre ellas las infecciosas, y entre estas las virales son las más comúnmente identificadas. Para el abordaje de estos pacientes es fundamental realizar una historia clínica y examen físico detallados, estudios del líquido cefalorraquídeo e, idealmente, una resonancia magnética cerebral. Con estos hallazgos se puede efectuar una aproximación etiológica. De acuerdo con la disponibilidad de estudios diagnósticos, en el 20% o más de los pacientes no se logra establecer la causa. La estabilización inicial del paciente y el tratamiento empírico precoz con aciclovir a dosis altas tienen impacto sobre la mortalidad y la discapacidad.

Palabras clave: encefalopatía aguda febril, meningitis, encefalitis por herpes simple, encefalitis, infección

Introducción

Las infecciones pueden afectar cualquier nivel del neurorje. Se presentan como meningitis, encefalitis, lesión cerebral ocupante de espacio focal o multifocal, neuropatía craneal, mielopatía, radiculopatía, neuropatía periférica, trastorno de la unión neuromuscular o una combinación de las anteriores;¹ tienen una presentación clásica, con signos y síntomas característicos. La encefalitis aguda (EA) forma parte de los diagnósticos diferenciales del paciente con sospecha de neuroinfección y, ocasionalmente, puede tener características atípicas que retrasen su enfoque y terapia oportuna.

La EA puede deberse a una amplia variedad de causas infecciosas y autoinmunes, y presentarse como una emergencia sistémica y neurológica en la que se requiere estabilizar al paciente gravemente enfermo, iniciar de manera

precoz la terapia empírica y realizar una evaluación diagnóstica rápida con los estudios apropiados. En este artículo se revisarán aspectos importantes relacionados con la EA infecciosa a partir de la respuesta a cuatro preguntas clave: ¿quién puede tener EA infecciosa?, ¿hay algún hallazgo relevante en la historia clínica?, ¿qué estudios son importantes para el abordaje? y ¿hay algún tratamiento que impacte en los resultados?

¿Quién puede tener EA infecciosa?

Siendo estrictos con los criterios diagnósticos, propuestos por el Consorcio Internacional de Encefalitis en 2012,² los pacientes con EA se presentan con alteración del estado de consciencia, letargia o cambios en la personalidad, típicamente mayor de 24 horas, con evidencia de inflamación del parénquima cerebral, que puede ser puesta

de manifiesto por la presencia de alguno de los hallazgos descrito en los criterios menores (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios diagnósticos de encefalitis aguda.

Mayor
Encefalopatía o alteración del estado mental (alteración del estado de consciencia, letargia o cambios en la personalidad) durante al menos 24 horas, sin otra causa identificada
Menores
Fiebre (definida como temperatura ≥ 38 °C en las 72 horas previas o tras el inicio de la clínica)
Crisis no atribuidas a cuadro clínico previo
Focalización neurológica de reciente aparición
Pleocitosis en LCR (≥ 5 células/mm ³)
Alteración en neuroimagen sugestiva de encefalitis
Alteración del electroencefalograma congruente con la sospecha de encefalitis, no atribuida a otras causas
Diagnóstico:
- Posible encefalitis aguda: un criterio mayor y dos menores
- Probable encefalitis aguda: tres o más criterios menores
La confirmación del diagnóstico requiere estudio anatomopatológico e identificación de un microorganismo causante.

LCR, líquido cefalorraquídeo.

Fuente: Adaptado de Venkatesan et al. International Encephalitis Consortium. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. Clin Infect Dis 57(8):1114-1128, 2013.

Muchos pacientes presentan síntomas prodrómicos, que sugieren infección respiratoria u otra infección sistémica previa. A pesar de la escasa especificidad de las manifestaciones clínicas, alrededor del 80% de los pacientes presentan confusión, desorientación o cefalea, el 70% tiene algún comportamiento anormal, y uno de cada dos pacientes puede presentar convulsiones.¹ Antes de llegar a los servicios de salud, la duración media de los síntomas es de 6 días, y solo uno de cada tres pacientes debutará con fiebre o focalidad neurológica.³

Un mayor número de características clínicas eleva el nivel de confianza diagnóstica. La alteración del estado mental puede asociarse con múltiples cuadros (metabólicos, tóxicos, enfermedad cerebrovascular, etc.), por lo que los pacientes con sospecha de encefalitis deben evaluarse de manera minuciosa.⁴ La EA infecciosa suele llegar a su máxima gravedad en días a semanas, lo que ayuda a diferenciarla de otros cuadros clínicos, como la encefalitis autoinmune, que evoluciona durante un período más prolongado, y muestra alteración de la memoria a corto plazo o cambios psiquiátricos de reciente aparición.⁵

En cuanto al origen de las EA se determina de la siguiente manera: el 50% se asocia con infecciones, el 30% con autoinmunidad y en el 20% restante no se identifica la causa.⁶ De las relacionadas con infección, el virus del herpes simple (VHS) es la causa esporádica más frecuente, y más del 90% de los casos son causados por el VHS-1.⁷ Otros virus herpes humanos, como el virus de la varicela zóster (VVZ), el citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein-Barr (VEB) y el virus del herpes humano 6 (VHS-6) también pueden causar encefalitis; de estos, el VVZ es el más común y puede aparecer en huéspedes inmunocompetentes, mientras que la EA por CMV, VEB y VHS-6 se producen predominantemente en sujetos inmunocomprometidos.^{8,9}

La EA de presunto origen infeccioso tiene una incidencia global estimada de 1.7 a 7 casos/100 000 habitantes,

excluyendo epidemias. Se ha demostrado en estudios prospectivos que hasta el 21% de estos presuntos casos se deben a una causa autoinmune.⁷

Existen diferencias regionales importantes; la epidemiología puede modificarse por factores como el cambio climático, el crecimiento y la migración de las poblaciones, las prácticas agrícolas y la exposición a diferentes microorganismos. Además del VHS-1, para los pacientes en Sudamérica se proponen diferentes agentes infecciosos asociados: VHS-2, VHS-6, dengue, chikungunya, zika, virus de la encefalitis equina venezolana y enterovirus, entre otros.⁵ Los cambios ambientales, sociales y económicos modifican la diseminación y aparición de agentes causales, lo que resalta la importancia de los programas de prevención (vacunación y control de vectores) para reducir la incidencia de encefalitis y otras enfermedades infecciosas. Las causas no virales de encefalitis son significativamente menos comunes, e incluyen bacterias atípicas (*Rickettsia*, *Brucella*), hongos, protozoos (*Toxoplasma*, *Plasmodium*) y amebas de vida libre (*Naegleria*, *Acanthamoeba*, *Balamuthia*).

¿Hay algún hallazgo relevante en la historia clínica?

La evaluación diagnóstica juiciosa debe guiarse por la presentación clínica del cuadro, el estado inmunológico del paciente y sus posibles exposiciones, teniendo en cuenta su ubicación geográfica, estado de vacunación, historial laboral y sexual, viajes y uso de sustancias. En la anamnesis se debe prestar especial atención a determinados aspectos, que se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Aspectos importantes en la evaluación de los pacientes con encefalitis aguda.

Enfermedad febril o similar a influenza, actual o reciente	Antecedente de trauma encefalocraneano (fistula de LCR)
Alteración en el comportamiento, la cognición, la personalidad o la consciencia	Antecedente de consumo de medicamentos o terapias diferentes
Antecedente de neurocirugía reciente (infección asociada con los cuidados de la salud, estafilococos y bacilos gramnegativos)	Contacto con animales, mosquitos, garrapatas (rabia, arbovirus, Lyme, encefalitis transmitida por garrapatas)
Síntomas neurológicos focales	Vacunación reciente (ADEM)
Lesiones en piel (VVZ, enterovirus)	Crisis de reciente aparición
Contactos epidemiológicos de riesgo	Contacto con aguas (leptospirosis, <i>Naegleria fowleri</i>)
Antecedentes de viajes (malaria, arbovirus, rabia, tripanosomiasis)	Compromiso inmunológico conocido o factores de riesgo para VIH

ADEM, encefalomielitis diseminada aguda; LCR, líquido cefalorraquídeo; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VVZ, virus de la varicela zóster.

Respecto a los síntomas principales, la alteración del estado mental puede variar desde confusión sutil hasta compromiso profundo del estado de consciencia, incluido el coma. Al comienzo, algunos pacientes pueden tener fiebre o cefalea sin encefalopatía, aunque se demuestran cambios en neuroimágenes y en el electroencefalograma (EEG).¹ La rigidez de nuca y la fotofobia suelen estar ausentes en la encefalitis pura, y cuando están presentes, sugieren meningoencefalitis.

Se ha descrito que el VHS-1 muestra tropismo por el lóbulo temporal, provoca convulsiones en más del 50% de los pacientes y puede causar alucinaciones olfativas por

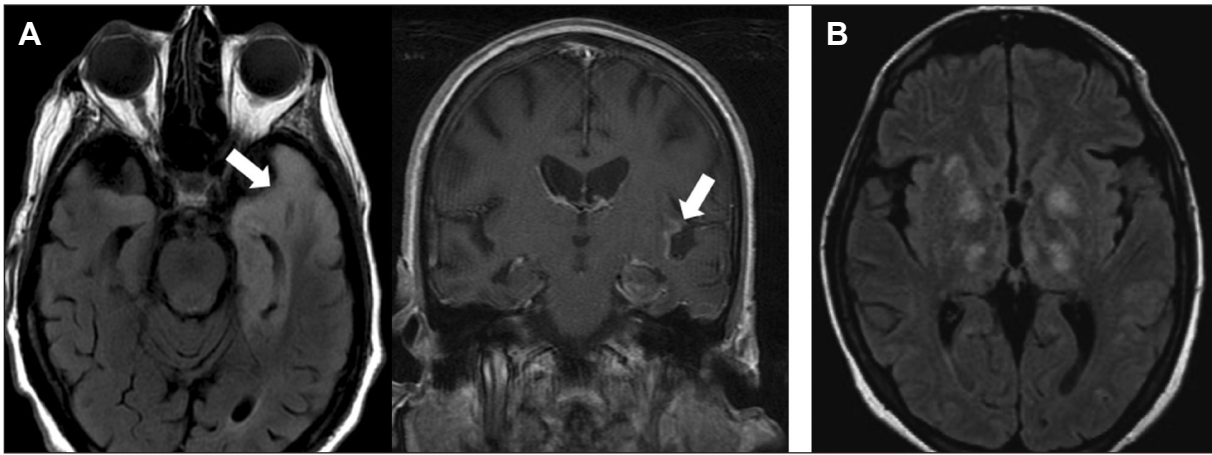


Figura 1. Tomografías de pacientes con encefalitis. A) Paciente con encefalitis por virus herpes simple. FLAIR axial y T1 coronal contrastado. Hiperintensidad temporal y realce cortical con el contraste. Fuente: Neagu *et al.* Imaging in neurologic infections II: fungal and viral diseases. *Curr Infect Dis Rep* 17(4):474, 2015.

B) Paciente con encefalitis por virus del Nilo Occidental. FLAIR axial. Hiperintensidad en tálamos y núcleos lentiformes. Fuente: Tyler KL, Acute Viral Encephalitis. *N Engl J Med* 379:557-66, 2018.

Tabla 3. Terapias específicas para encefalitis viral.

Germen patógeno	Clínica y otras características no neurológicas	Clínica neurológica	Laboratorio	Imágenes
VHS-1	Frecuente en mayores de 50 años. Seroprevalencia de 50% en mayores de 20 años, aumenta a 90% en mayores de 70 años. Fiebre, síntomas prodrómicos, como infección respiratoria u otra.	Convulsiones, alteración del comportamiento, confusión, amnesia, afasia, SIADH.	PCR en LCR. Pueden tener falsos negativos (principalmente en primeras 72 horas).	RM: hallazgos uni- o bilaterales, con mayor frecuencia asimétricos. Típico: hiperintensidad en T2 en regiones corticales límbicas: temporal medial e inferior, insular, frontal inferior y orbitofrontal. Puede acompañarse de focos hemorrágicos, captación de contraste, restricción a la difusión. TC: hipodensidad temporal, con variabilidad en realce con el contraste. Su sensibilidad es limitada.
VHS-6	Seroprevalencia mundial alta (> 80%). Inmunocomprometidos, más frecuente en trasplante hematopoyético, semanas o meses después. Fiebre alta hallazgo común, linfadenopatía, inyección conjuntival.	Encefalitis límbica. Cefalea, alteración del estado mental, convulsiones.	PCR en LCR. Vigilar falsos positivos en PCR múltiples.	RM: hiperintensidad hipocampal, lóbulo temporal mesial. Puede encontrarse hipometabolismo en PET. TC: hallazgos no específicos.
VVZ	Encefalitis en infección primaria en niños. En adultos reactivación. En un tercio de pacientes no se acompaña de erupción. Ocurre en ausencia de la erupción, durante o después.	Encefalopatía, focalización, convulsiones, neuropatía craneal. Similar a VHS-1. Ataxia cerebelosa. Meningoencefalitis, cerebelitis, ACV, mielopatía, retinitis.	PCR en LCR. Por baja sensibilidad puede ser necesario anticuerpos anti-VVZ en LCR.	RM: puede afectar temporales igual que VHS-1. Vasculopatía por isquemia. Estenosis de cerebrales anterior y media, usualmente respeta circulación posterior y carótida. TC: hipodensidad en núcleos de la base, isquemia en territorio vascular.
Arbovirus	Transmisión por vectores artrópodos (mosquitos, garrapatas, flebotomos). Frecuente pródromo viral previo a encefalitis. Hasta 60% acompañado de erupción. Incluye WNV, dengue, chikungunya, zika, encefalitis equina venezolana, encefalitis japonesa.	Frecuente presentación con trastornos del movimiento y compromiso de sustancia gris profunda en RM.	IgM específica en LCR. Pico de viremia precede al inicio de síntomas neurológicos, ya se ha eliminado el ARN viral.	RM: hiperintensidades en sustancia gris profunda (núcleos de la base y tálamo). Además, pueden encontrarse en puente, lóbulo temporal mesial y cerebelo. TC: hallazgos no específicos puente, lóbulo temporal mesial y cerebelo.
Enterovirus	Faringitis, enfermedad gastrointestinal, enfermedad mano-pie-boca, herpangina.	Meningitis > encefalitis, mielitis, rombencefalitis, parálisis flácida	PCR en LCR, respiratoria o en heces. Coprocultivo.	RM: frecuentemente normal. Pueden ocurrir lesiones en región dorsal de tallo, núcleo dentado de cerebelo, astas anteriores de médula espinal. TC: hallazgos no específicos.
Listeria	Mayor frecuencia en inmunocomprometidos, también en inmunocompetentes. Presentación bifásica. Pródromo, fiebre, malestar general, cefalea.	Disfagia, disartria, debilidad facial, signos cerebelosos y alteración de consciencia.	Hemocultivos y cultivo de LCR repetidos (difícil crecimiento). Intracelular, sin respuesta inflamatoria intensa.	RM: en rombencefalitis, múltiples lesiones pequeñas, con variable restricción a la difusión. TC: hallazgos no específicos

ACV, accidente cerebrovascular; IgM, inmunoglobulina M; LCR, líquido cefalorraquídeo; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PET, tomografía por emisión de positrones; RM, resonancia magnética; SIADH, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética; TC, tomografía computarizada; VHS-1, virus herpes simple 1; VHS-6, virus del herpes humano 6; VVZ, virus varicela zóster; WNV, virus del Nilo Occidental.

compromiso temprano de estructuras límbicas. Las lesiones cutáneas herpéticas rara vez se observan en la EA por VHS-1. En cuanto al compromiso por el VVZ en adultos, este se presenta como una manifestación de la reactivación viral y puede manifestarse en ausencia de lesiones cutáneas, mientras que en los niños es una complicación de la primoinfección.

En los pacientes que tienen rombencefalitis se debe considerar EA por enterovirus o causada por listeria. La EA por arbovirus a menudo está precedida por un pródromo viral, generalmente a los pocos días de la picadura de un mosquito o una garrapata, y se acompaña de erupción en el 15% al 57% de los pacientes, como en la infección por el virus del Nilo Occidental (WNV).⁵ En la EA por WNV

y otras arbovirales se pueden observar síntomas extrapiramidales, así como en la toxoplasmosis del sistema nervioso central (SNC).

Por su parte, la parálisis flácida aguda es sugestiva de infección por WNV y enterovirus.

Si bien el patrón de compromiso del sistema nervioso, puede ofrecer pistas sobre posibles agentes causales, vale la pena aclarar que aunque existan diferencias en las manifestaciones clínicas, ninguna característica inicial distingue de manera confiable las etiologías de la EA.¹⁰ Aun así, es importante la identificación de una causa infecciosa específica, incluso en ausencia de tratamiento específico, ya que esto limita el uso de tratamientos innecesarios, racionaliza el uso de estudios diagnósticos y orienta las intervenciones en salud pública. Por ello, se revisan las principales características de los agentes infecciosos asociados con la EA relevantes para nuestro medio (Figura 1; Tabla 3).

¿Qué estudios son importantes para el abordaje?

En el paciente con sospecha de EA, la oportunidad y prioridad de los estudios debe estar dictada por la clínica del paciente; asimismo, algunas infecciones no deben pasarse por alto (EA por VHS-1), sin olvidar las comunes (VZV, sífilis, criptococosis) y aquellas para las que existe tratamiento específico (infecciones fúngicas endémicas, tuberculosis).⁹ Es imperativo realizar pruebas séricas para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la sífilis, así como hemocultivos y otras pruebas serológicas, según el escenario clínico.

Para confirmar si está en curso un proceso inflamatorio/infeccioso e identificar causas específicas, en el enfoque inicial se debe realizar una punción lumbar (PL) y obtener una muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) lo antes posible, a menos que esté contraindicado (Tabla 4).

Al momento de realizar la PL y obtener la muestra de LCR, también es importante tener en cuenta el tratamiento previo recibido. Los resultados de los estudios micro-

biológicos pueden cambiar después del inicio de antibióticos y con el curso de la enfermedad. La sensibilidad del cultivo se reduce si previamente se administran antibióticos, aunque puede permanecer positivo hasta en el 73% de los pacientes, si la PL se realiza dentro de las primeras 4 horas. Otros parámetros del LCR, como la glucosa y las proteínas, también pueden empezar a normalizarse dentro de las 24 horas posteriores al inicio de los antibióticos, mientras que la pleocitosis se ve afectada con menor rapidez.^{1,9,11}

En pacientes inmunocomprometidos, el perfil del LCR se ve alterado por su menor capacidad para generar una respuesta inmune (anergia inmunológica); además, estos pacientes pueden tener pleocitosis linfocítica de hasta a 20 glóbulos blancos/mm³ y una elevación moderada de las proteínas en ausencia de infección oportunista.¹²

El perfil típico del LCR en la encefalitis incluye pleocitosis mononuclear (hasta 200 glóbulos blancos/mm³), aunque en infecciones virales en las primeras 24 horas se puede encontrar pleocitosis polimorfonuclear y, en algunos casos, puede persistir por más tiempo.¹¹ Cuando la causa es viral, los valores de glucosa tienden a ser normales, teniendo en cuenta que se puede dar hipoglucorraquia si la causa es el VHS-2 o el virus de la coriomeningitis linfocítica.¹

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el LCR es la prueba más sensible para la mayoría de las neuroinfecciones de causa viral, aunque en algunos casos la serología del LCR se considera más sensible que la PCR (IgM de arbovirus, serología para VZV en el contexto de mielitis o vasculitis). En los pacientes con EA se debe incluir PCR en el LCR para VHS-1, VHS-2, VZV y enterovirus. En el caso de pacientes inmunocomprometidos debe incluirse PCR para CMV, VHS-6, VHS-7, virus John Cunningham, virus de la coriomeningitis linfocítica y WNV, considerando también anticuerpos en LCR para el virus de la coriomeningitis linfocítica.⁹

La sensibilidad de la PCR para el VHS en LCR es excelente, aunque varía según el momento en el que se realice. Puede ser negativa al comienzo de la enfermedad o después de la exposición a la terapia antiviral. Si la PCR en LCR es negativa para VHS, pero persiste una alta probabilidad pretest para encefalitis por VHS-1, se debe repetir la prueba en 72 horas.⁵ La ausencia de pleocitosis y los falsos negativos son posibles en fases iniciales de la infección o en individuos inmunocomprometidos. Está descrito que hasta el 26% de los pacientes con EA (incluyendo inmunocompetentes e inmunocomprometidos) pueden carecer de pleocitosis.^{5,9}

Se han desarrollado paneles de PCR múltiple para un diagnóstico microbiológico rápido. Si está disponible, el panel de meningitis/encefalitis de BioFire FilmArray® permite la evaluación de seis bacterias (*Streptococcus pneumoniae*, *S. agalactiae*, *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae* y *Escherichia coli K1*), siete virus (VHS-1, VHS-2, VHS-6, VZV, CMV, enterovirus y parechovirus humano) y dos hongos (*Cryptococcus neoformans* y *C. gattii*). Vale la pena señalar que si el objetivo es diagnosticar infección por *Cryptococcus* sp., tiene mayor sensibilidad y debe ordenarse la prueba de antígeno. Además, con la PCR múltiple se han informado falsos negativos para VHS-1, VHS-2, enterovirus y criptococo. A pesar de la evaluación minuciosa utilizando técnicas microbiológicas tradicionales, serología y pruebas basadas en PCR, en más de la mitad de los pacientes no se determina la etiología.^{13,14}

Tabla 4. Estudios en el paciente con encefalitis aguda infecciosa.

LCR	Presión de apertura
	Citoquímico y diferencial
	Proteínas y glucosa
	Cultivos y gram
	PCR múltiple
	IgM arbovirus en área endémica o por clínica
	VDRL
Suero	Hemocultivos
	Sodio
	VIH
	Prueba treponémica
Imágenes	RM
Inmunocomprometidos	Criptococosis, toxoplasmosis, tuberculosis, fúngicas
Factores geográficos (en Sudamérica)	Dengue, malaria, encefalitis equina venezolana
Factores de riesgo adicionales a indagar	Enfermedad transmitidas por garrapatas, <i>Bartonella</i> , rabia, <i>Naegleria fowleri</i>

IgM, inmunoglobulina M; LCR, líquido cefalorraquídeo; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; VDRL, *venereal disease research laboratory*; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; RM, resonancia magnética.

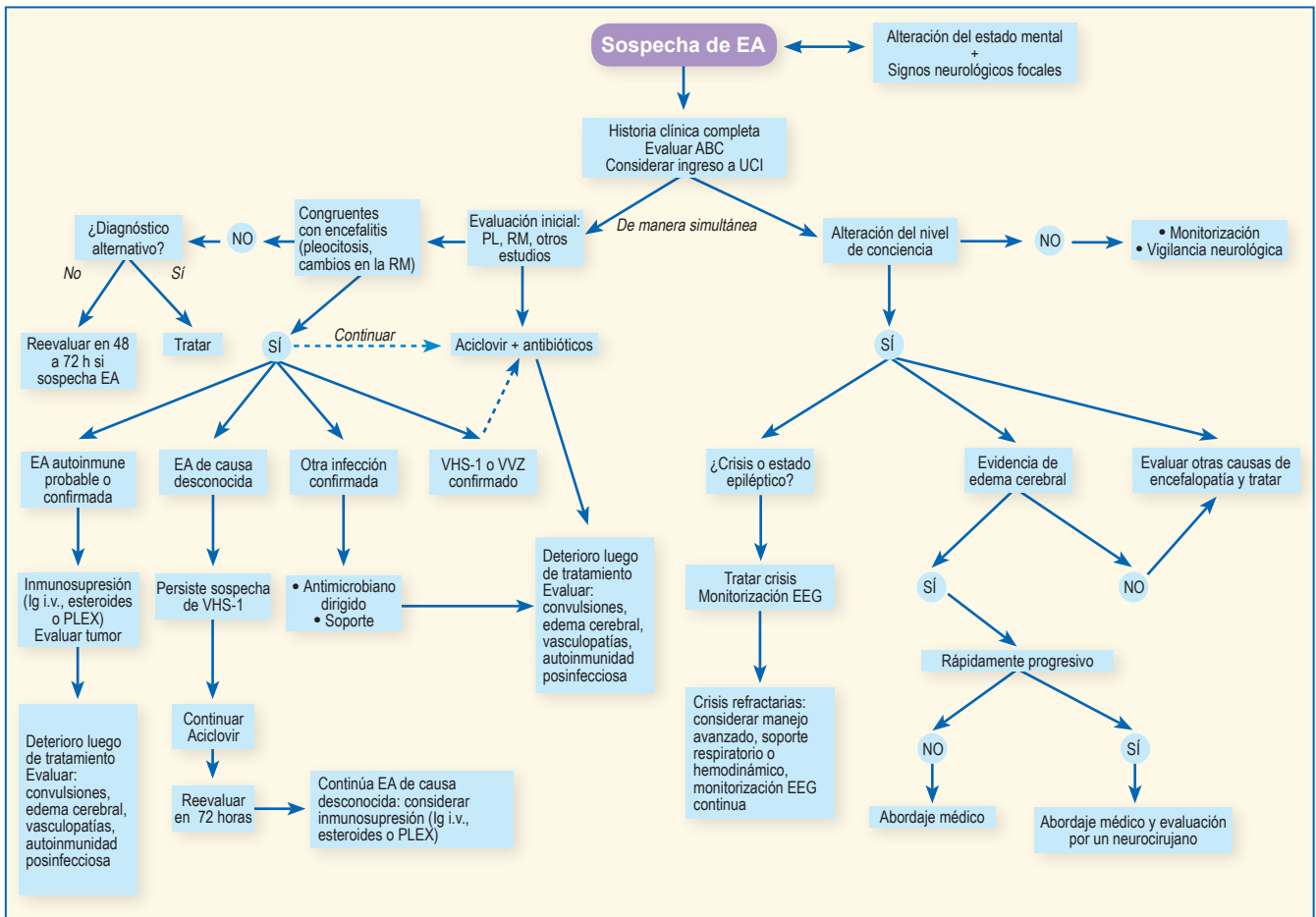


Figura 2. Algoritmo.

EA, encefalitis aguda; UCI, unidad de cuidados intensivos; VHS-1, virus herpes simple 1; VVZ, virus varicela zóster; Ig i.v., inmunoglobulina intravenosa; PLEX, terapia de recambio plasmático; EEG, electroencefalograma; NMDA, N-metil-D-aspartato; LGI-1, *leucine-rich glioma-inactivated 1*; PL, punción lumbar; RM, resonancia magnética. Fuente: adaptado de Venkatesan *et al.* Diagnosis and management of acute encephalitis: a practical approach. *Neurol Clin Pract* 4(3):206-215, 2014; y Venkatesan *et al.* Acute encephalitis in immunocompetent adults. *Lancet* 393(10172):702-716, 2019.

En todos los individuos con sospecha de encefalitis se debe realizar una resonancia magnética (RM) cerebral. La RM es la neuroimagen de elección por su mayor sensibilidad para hallazgos tempranos o sutiles, teniendo en cuenta que las imágenes ponderadas por difusión (DWI) son más sensibles para detectar cambios tempranos en la EA.¹⁵

En diferentes estudios se ha descrito que los cambios en la RM y la hiponatremia son predictores importantes de EA por VHS-1, aunque hasta el 5% de los pacientes con encefalitis por VHS tendrán una RM normal.¹³

En una serie multicéntrica y retrospectiva de 106 pacientes con diagnóstico de EA por VHS-1 atendidos en Turquía entre los años 2001 y 2012, se encontró que hasta el 70% de las PCR para VHS-1 fueron positivas. El 95% de los pacientes tenían cambios compatibles en la RM, el 86% de ellos presentaba cambios electroencefalográficos, y solo el 52% tenía algún cambio en la tomografía computarizada. Asimismo, se encontró que el 86% tenía pleocitosis linfocítica, el 70% hiperproteínorraquia (> 45 mg/dl) y solo el 25% hipoglucorraquia (< 50% glucosa sérica). Se describió leucocitosis solo en el 37% de los casos, mientras que la hiponatremia se presentó en el 43% de ellos.³

Además de pruebas séricas y en el LCR, otras muestras biológicas como los hisopados nasofaríngeos, las muestras de esputo y de heces, también pueden ayudar en la

búsqueda etiológica. En la actualidad, la biopsia cerebral rara vez se usa para el diagnóstico de encefalitis, dada la disponibilidad de pruebas menos invasivas. Conserva un papel para la evaluación de encefalitis de etiología desconocida con deterioro neurológico progresivo.⁹

Algunas formas de encefalitis autoinmune se pueden presentar con un pródromo viral, pareciéndose mucho a las EA infecciosas, por lo que se deben considerar pruebas de anticuerpos antineuronales. Las causas autoinmunes están representadas por la encefalitis límbica con cambios pronunciados en la personalidad y frecuentemente con una RM normal. Esta representa una importante causa de recaída clínica después de la infección por VHS-1.

En pacientes que se recuperan de la encefalitis por VHS-1 y que posteriormente manifiestan síntomas de recaída, se recomienda realizar anti-NMDA y otros anticuerpos antineuronales.

Se ha demostrado que las intervenciones con un impacto positivo en el desenlace de estos pacientes son: detección del patógeno causante, uso de neuroimagen temprana, uso de terapias antimicrobianas con mejor penetración al SNC y técnicas neuroquirúrgicas menos invasivas. Es importante, entonces, ofrecer una atención estructurada a los pacientes con sospecha de EA infecciosa, por lo que se propone un algoritmo de abordaje (Figura 2).

¿Algún tratamiento impacta sobre los resultados?

Como medida inicial se debe buscar la estabilidad hemodinámica; atender la hipotensión, la disfunción autonómica, la secreción inadecuada de hormona antidiurética y las complicaciones neurológicas, como el estado epiléptico, el aumento de la presión intracraneal (PIC) o una hernia inminente.⁴ El objetivo inicial es identificar causas tratables y comenzar terapia empírica; en este caso se recomiendan dosis altas de aciclovir intravenoso (i.v.) en todos los pacientes con sospecha de encefalitis, mientras se esperan los resultados de las pruebas diagnósticas. Si el cuadro es sugestivo de infección por VHS o VVZ, se debe iniciar aciclovir lo antes posible. Se ha demostrado que el aciclovir i.v. durante 14 a 21 días mejora los resultados en la encefalitis por VHS, y ciclos más cortos de tratamiento se asocian con mayor riesgo de recaída. La encefalitis por VVZ se trata con aciclovir i.v. durante 10 a 14 días. El inicio temprano de la terapia proporciona el mayor beneficio.¹⁶

La adecuada hidratación evita una nefropatía obstructiva por precipitación del aciclovir en los túbulos renales; esta lesión renal aguda ocurre hasta en el 20% de los pacientes y aparece varios días después de iniciar el medicamento; generalmente es reversible con líquidos y ajuste de la dosis.

Aunque no se ha demostrado su beneficio, se administran esteroides en casos de edema cerebral notorio, en la encefalitis por VHS-1 y en el contexto de vasculopatía por VVZ.¹ Si en las pruebas de LCR no se aísla VHS, pero la sospecha clínica persiste, se debe continuar con aciclovir y realizar una segunda PL y estudio del LCR 3 a 7 días después. Puede tratarse de un resultado falso negativo, particularmente al comienzo de la enfermedad y en los niños.^{1,5}

Podría sospecharse resistencia al aciclovir cuando hay deterioro progresivo de los hallazgos clínicos, persistencia de la pleocitosis o progreso en los hallazgos en la RM. Además del aciclovir para el VHS, hay pocas terapias específicas para la encefalitis viral (Tabla 5). El ganciclovir y el foscarnet son eficaces contra algunos virus herpes, incluidos VHS-6 y CMV, pero son menos tolerados, en com-

Tabla 5. Terapias específicas para encefalitis viral.

Virus	Tratamiento agudo	Comentarios
VHS	Aciclovir 10 mg/kg cada 8 horas por 14 a 21 días	Hidratación adecuada para evitar toxicidad renal
VVZ	Aciclovir 10 a 15 mg/kg cada 8 horas por 10 a 21 días	En caso de vasculopatía o mielitis se beneficia con esteroides
VHS-6	Ganciclovir 5 mg/kg o foscarnet 90 mg/kg, cada 12 horas por 21 días	Si presenta toxicidad por un agente, puede cambiarse al otro

VHS, virus herpes simple; VHS-6, virus del herpes humano 6; VVZ, virus varicela zóster. Fuente: adaptado de Berkowitz AL. Continuum (Minneapolis) 27(4):818-835, 2021.

paración con la terapia dirigida para otros aislamientos. Las opciones de tratamiento para la EA debida a infección por enterovirus o arbovirus son limitadas, y el abordaje es principalmente de soporte. La inmunoglobulina i.v. se ha utilizado para la encefalitis por enterovirus y por WNV; sin embargo, aún no está claro el valor de esta terapia y recientemente se demostró falta de eficacia.¹ Las terapias antibacterianas se inician de manera empírica según el riesgo, frecuentemente una cefalosporina de tercera generación asociada con vancomicina. En casos de sospecha de listeria se adiciona ampicilina, y si la sospecha es *Rickettsia* se adiciona doxiciclina hasta obtener los resultados esperados.

La tasa de mortalidad de la encefalitis por VHS es tan importante que alcanza hasta el 70% en pacientes que no reciben tratamiento, y aunque con la terapia se disminuye la mortalidad, cerca del 87% de los enfermos que sobreviven presentan discapacidad moderada a grave un año después.¹⁷ En general, los resultados dependen de la causa específica. Los casos de infección por rabia y *Naegleria* son casi invariablemente fatales. Las infecciones por arbovirus tienen una mortalidad cercana al 30%, por VVZ de entre el 10% y 20%, y por VHS-1 cercana al 20% con un tratamiento adecuado. Se han documentado como factores de mal pronóstico la edad avanzada, los estados de inmunosupresión y la trombocitopenia al momento de la presentación. Por el contrario, tener de manera temprana un registro de EEG normal se asocia con mejor supervivencia.^{5,18}

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2024
www.siic.salud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Bibliografía

- Berkowitz AL. Approach to neurologic infections. Continuum (Minneapolis) 27(4):818-835, 2021.
- Venkatesan A, Tunkel A, Bloch K, Luring A, Sejvar J, Bitnun A, et al.; International Encephalitis Consortium. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. Clin Infect Dis 57(8):1114-1128, 2013.
- Sili U, Kaya A, Mert A; HSV Encephalitis Study Group. Herpes simplex virus encephalitis: Clinical manifestations, diagnosis and outcome in 106 adult patients. J Clin Virol 60(2):112-118, 2014.

- Venkatesan A, Geocadin RG. Diagnosis and management of acute encephalitis: a practical approach. Neurol Clin Pract 4(3):206-215, 2014.
- Venkatesan A, Michael BD, Probasco JC, Geocadin RG, Solomon T. Acute encephalitis in immunocompetent adults. Lancet 393(10172):702-716, 2019.
- Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, McKeon A, Lopez-Chiriboga A, Lennon V, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. Ann Neurol 83(1):166-177, 2018.
- Boucher A, Herrmann JL, Morand P, Buzel r R, Crabol Y, Stahl

- J, Mailles A. Epidemiology of infectious encephalitis causes in 2016. *Med Mal Infect* 47(3):221-235, 2017.
8. Cag Y, Erdem H, Leib S, Defres S, Kaya S, Larsen L, et al. Managing atypical and typical herpetic central nervous system infections: results of a multinational study. *Clin Microbiol Infect* 22(6):568.e9-568.e17, 2016.
9. Bystritsky RJ, Chow FC. Infectious meningitis and encephalitis. *Neurol Clin* 40(1):77-91, 2022.
10. Le Maréchal M, Mailles A, Seigneurin A, Tattevin P, Stahl JP, Épaulard O; Scientific Committee and Investigators Group. A prospective cohort study to identify clinical, biological, and imaging features that predict the etiology of acute encephalitis. *Clin Infect Dis* 73(2):264-270, 2020.
11. Glimåker M, Johansson B, Grindborg Ö, Bottai M, Lindquist L, Sjölin J. Adult bacterial meningitis: earlier treatment and improved outcome following guideline revision promoting prompt lumbar puncture. *Clin Infect Dis* 60(8):1162-1169, 2015.
12. Ho EL, Ronquillo R, Altmeyden H, Spudich S, Price R, Sinclair E. Cellular composition of cerebrospinal fluid in HIV-1 infected and uninfected subjects. *PLoS One* 8(6):e66188, 2013.
13. Basaran S, Yavuz SS, Bali EA, Cagatay A, Oncul O, Ozsu H, Eraksoy H. Hyponatremia Is predictive of HSV-1 encephalitis among patients with viral encephalitis. *Tohoku J Exp Med* 247(3):189-195, 2019.
14. Granerod J, Tam CC, Crowcroft NS, Davies NWS, Borchert M, Thomas SL. Challenge of the unknown. A systematic review of acute encephalitis in non-outbreak situations. *Neurology* 75(10):924-932, 2010.
15. Neagu MR, Raibagkar P, Lyons JL, Klein JP. Imaging in neurologic infections II: fungal and viral diseases. *Curr Infect Dis Rep* 17(4):474, 2015.
16. Raschilas F, Wolff M, Delatour F, Chaffaut C, De Broucker T, Chevret S, et al. Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study. *Clin Infect Dis* 35(3):254-260, 2002.
17. George BP, Schneider EB, Venkatesan A. Encephalitis hospitalization rates and inpatient mortality in the United States, 2000-2010. *PLoS One* 9(9):e104169, 2014.
18. Chow FC, Glaser CA, Sheriff H, Xia D, Messenger S, Whitley R, Venkatesan A. Use of clinical and neuroimaging characteristics to distinguish temporal lobe herpes simplex encephalitis from its mimics. *Clin Infect Dis* 60(9):1377-1383, 2015.

Información relevante

Consecuencias de la encefalitis aguda infecciosa que determinan la discapacidad y mortalidad de los pacientes

Respecto a la autora

Paul Cardona Montoya. Médico general de la Universidad de Antioquia, cursa la residencia en Neurología Clínica de la Universidad CES y la Fundación Instituto Neurológico de Colombia. Miembro de la junta Directiva de la La Asociación de Nacional de Internos y Residentes (ANIR) de Antioquia, Colombia.

Respecto al artículo

La encefalitis aguda es un síndrome caracterizado por alteración del estado de consciencia e inflamación del parénquima encefálico; se asocia con múltiples causas, entre ellas las infecciosas, entre las cuales las virales son las más comúnmente identificadas. Realizar una aproximación etiológica según la presentación clínica, podría brindarle al paciente la posibilidad de un tratamiento empírico precoz que impacte en la discapacidad y la mortalidad.

El autor pregunta

El virus herpes simple 1 (VHS-1) afecta con frecuencia a las personas mayores de 50 años. Su seroprevalencia es del 50% en mayores de 20 años y aumenta a 90% en mayores de 70 años. Se asocia con fiebre y síntomas prodrómicos, como infección respiratoria u otra.

¿Cuáles son los principales hallazgos en la resonancia magnética contrastada con los que se asocia la encefalitis aguda por VHS-1?

- A Hiperintensidad en T2 en regiones corticales límbicas.
- B Vasculopatía por isquemia.
- C Estenosis de cerebrales anterior y media.
- D Hiperintensidades en la sustancia gris profunda.
- E Lesiones en la región dorsal del tallo.

Corrobore su respuesta: <https://www.siicsalud.com/dato/evaluacioneshtm.php/173839>

Palabras clave

encefalopatía aguda febril, meningitis, encefalitis por herpes simple, encefalitis, infección

Keywords

acute febrile encephalopathy, herpes simplex encephalitis, meningitis, encephalitis, infection

Lista de abreviaturas y siglas

CMV, citomegalovirus; DWI, imágenes ponderadas por difusión; EA, encefalitis aguda; EEG, electroencefalograma; i.v., intravenoso; LCR, líquido cefalorraquídeo; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PIC, presión intracraneal; PL, punción lumbar; RM, resonancia magnética; SNC, sistema nervioso central; VEB, virus de Epstein-Barr; VHS, virus del herpes simple; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VVZ, virus de la varicela zóster; WNV, virus del Nilo Occidental

Cómo citar

Cardona Montoya P, Uribe Vizcarra V, Ramírez Quirós JA, Duran Tabera JP, Gómez Meza D. Consecuencias de la encefalitis aguda infecciosa que determinan la discapacidad y mortalidad de los pacientes. *Salud i Ciencia* 25(8):449-456, Dic-Mar 2024.

How to cite

*Cardona Montoya P, Uribe Vizcarra V, Ramírez Quirós JA, Duran Tabera JP, Gómez Meza D. Consequences of acute infectious encephalitis that determine the disability and mortality of patients. *Salud i Ciencia* 25(8):449-456, Dic-Mar 2024.*

Orientación

Diagnóstico

Conexiones temáticas

