

INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: ENCEFALITIS

Félix González Martínez. Hospital Virgen de la Luz de Cuenca.

Sergio Navarro Gutiérrez. Hospital de la Ribera, Alzira. Valencia.

1. Concepto

La encefalitis se define como la presencia de un proceso inflamatorio del cerebro, junto con signos clínicos de disfunción neurológica. De los agentes patógenos causantes de encefalitis, la mayoría son virus. Sin embargo, a pesar de numerosas pruebas diagnósticas, la etiología de la encefalitis sigue siendo desconocida en gran número de pacientes.

2. Etiología

En los pacientes diagnosticados de encefalitis, se debe intentar de establecer un diagnóstico etiológico (Tabla 1). Aunque no existen tratamientos definitivos eficaces en muchos casos, la identificación de un agente específico podría ser importante para el pronóstico, la posibilidad de realizar profilaxis, información a pacientes y familiares, o bien en intervenciones de salud pública. Los datos epidemiológicos que pueden ayudar a realizar el diagnóstico etiológico incluyen la temporada del año, localización geográfica, la prevalencia de distintas patologías en el área, la historia de viajes, la exposición laboral, contacto con insectos u otros animales, las vacunas recibidas, y el estado inmune del paciente. (Tabla 2)

3. Diagnóstico (ver tabla 3)

3.1. Pruebas diagnósticas de fuera del SNC.

Se recomienda la realización de cultivos (sangre, heces, exudado nasofaríngeo o esputo), en caso de sospecha clínica o epidemiológica (B-III*). Los resultados positivos no necesariamente indican que el microorganismo aislado sea la etiología de la encefalitis, y debe interpretarse en el contexto de los resultados epidemiológicos adecuados, los hallazgos clínicos y otros resultados de las diferentes pruebas complementarias.

Otras pruebas complementarias recomendadas incluirían la detección de antígenos, pruebas de amplificación de ácido nucleico (por ejemplo, PCR), y el examen histopatológico. (A-III*).

Ciertas causas de la encefalitis pueden ser diagnosticadas mediante la detección de anticuerpos IgM en el suero. (A-III*).

Si bien las muestras de suero tanto en fase aguda como de convalecencia, generalmente no son útiles para establecer la etiología durante la presentación aguda en un paciente con encefalitis, pero pueden ser útiles para el diagnóstico retrospectivo de un agente infeccioso. (B-III*).

3.2. Estudios de neuroimagen y otros estudios.

La RMN es la prueba de neuroimagen más sensible para evaluar pacientes con encefalitis (A-I*).

La realización de una TAC de craneo, con y sin contraste, se recomienda, si la RMN no está disponible o no puede llevarse a cabo (B-III*).

El electroencefalograma (EEG) rara vez es útil para establecer la etiología en pacientes con encefalitis, pero tiene un papel en la identificación de pacientes con actividad convulsiva y no convulsiva con disminución del nivel de conciencia y se debe realizar en todos los pacientes con encefalitis (A-III*).

3.3. Pruebas diagnósticas en el SNC.

El análisis del LCR es esencial y puede ser muy útil en el establecimiento de la etiología. En algunos casos de encefalitis viral, la presencia de IgM específica en las muestras de LCR puede ser indicativa de enfermedad del SNC causada por ese agente patógeno. (A-III*).

Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (como la PCR) debe realizarse en muestras de LCR para identificar determinados agentes etiológicos en los pacientes con encefalitis (A-III*). Aunque un resultado positivo es útil en el diagnóstico de la infección causada por un patógeno específico, un resultado negativo no puede ser utilizado como prueba definitiva en contra del diagnóstico.

Se recomienda la determinación de la PCR del virus Herpes simple (VHS) en todas las muestras de LCR en pacientes con encefalitis (Nivel de Evidencia A-III). En los pacientes con encefalitis que tienen resultado negativo de la PCR del VHS, debe considerarse la posibilidad de repetir la prueba de 3-7 días más tarde, en todos los pacientes con un síndrome clínico compatible o en las lesiones de localización temporal (B-III*).

Los cultivos de LCR son de valor limitado en pacientes con encefalitis y no se recomienda de forma rutinaria. La biopsia cerebral no debe utilizarse de forma rutinaria en pacientes con encefalitis, pero debe ser considerado en pacientes con encefalitis de etiología desconocida, cuya condición se deteriora a pesar del tratamiento con aciclovir (B-III*).

4. Tratamiento

A pesar de la amplia gama de virus que han sido descritas como causantes de la encefalitis, la terapia antiviral específica se limita generalmente a las infecciones causadas por el VHS y el VIH. El tratamiento con aciclovir debe iniciarse en todos los pacientes con sospecha de encefalitis, en espera de los resultados de las pruebas diagnósticas. Se debe iniciar la administración de otros agentes antimicrobianos de forma empírica en función de antecedentes clínicos o epidemiológicos específicos (tablas 1 y 2), incluido el tratamiento de meningitis bacteriana (A-III*). En pacientes con sospecha de infección por Rickettsias o Ehrlichia, debe añadirse a los regímenes de tratamiento empírico doxiciclina (A-III*). En pacientes con sospecha de encefalomiелitis aguda

diseminada, se recomiendan corticosteroides, reservando la plasmaféresis para pacientes que no responden a este tratamiento.

Tratamiento específico

4.1. Virus

VHS: aciclovir (A-I*). Virus varicela-zoster: aciclovir (B-III*). El ganciclovir puede ser considerado una alternativa (C-III*), pudiendo asociar terapia coadyudante con corticoides (C-III*). Citomegalovirus: combinación de ganciclovir más foscarnet (B-III). Virus de Epstein-Barr: No aciclovir. El tratamiento con corticoides pueden ser beneficiosos (C-III*), evaluando los riesgos potenciales. Herpesvirus 6: En pacientes inmunodeprimidos, ganciclovir o foscarnet (B-III*). En el paso de pacientes inmunocompetentes se no hay datos fiables sobre su eficacia. VHB virus: valaciclovir (B-III*) con ganciclovir (B-III) y aciclovir (C-III*) como alternativa. Virus de la gripe: oseltamivir (C-III*). Sarampión: ribavirina (C-III). La administración de ribavirina intratecal se ha considerado en los pacientes con panencefalitis esclerosante subaguda (C-III*). Virus de Nipah: ribavirina (C-III*).

4.2. Micobacterias

Mycobacterium tuberculosis: Se debe iniciar el tratamiento con cuatro fármacos antituberculosos (A-III*) recomendando asociar dexametasona en los pacientes con meningitis (B-I*).

4.3. Rickettsiosis y ehrlichiosis

Anaplasma phagocytophilum: doxiciclina (A-III*). Ehrlichia chaffeensis: doxiciclina (A-II*). Rickettsia rickettsii: doxiciclina (A-II*). Coxiella burnetii: doxiciclina más una fluoroquinolona más rifampicina (B-III*).

4.4. Espiroquetas

Borrelia burgdorferi: ceftriaxona, cefotaxima o penicilina G (B-II*). Treponema pallidum: penicilina G (A-II*) siendo la ceftriaxona una alternativa (B-III*).

4.5. Hongos

Coccidioides: fluconazol (A-II*) siendo las alternativas itraconazol (B-II*), voriconazol (B-III*), y anfotericina B (vía intravenosa o intratecal) (C-III*). Cryptococcus neoformans: desoxicolato de anfotericina B más flucitosina (A-I*) o de una formulación lipídica de anfotericina B más flucitosina (A-II*). Histoplasma capsulatum: anfotericina B liposomal seguido de itraconazol (B-III*).

4.6. Protozoos

Acanthamoeba spp: trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) más rifampicina más ketoconazol (C-III*) o fluconazol más pirimetamina más sulfadiazina (C-III*). Balamuthia mandrillaris: pentamidina, combinada con un macrólido (azitromicina o claritromicina), fluconazol, sulfadiazina, flucitosina (C-III*). Naegleria fowleri: anfotericina B (vía intravenosa o intratecal) y rifampicina (C-III*). Plasmodium falciparum: quinina, quinidina, o artemetero (A-III*); atovacuona-proguanil es una alternativa (B-III*). La plasmaféresis se ha utilizado en pacientes con parasitemia >10% o malaria cerebral (B-III). No se recomienda el uso de los corticoides. Toxoplasma gondii: pirimetamina más sulfadiazina o clindamicina (AI*) o TMP-SMX solo (BI*). Una alternativa es la administración de pirimetamina junto con claritromicina, azitromicina o dapsona (B-III*).

4.7. Helmintos

Baylisascaris procyonis: albendazol más dietilcarbamaxina (C-III*) pudiendo asociar corticoides (B-III*). Taenia solium: se debe individualizar la necesidad de tratamiento recomendando la administración de albendazol y corticoides (B-III*) siendo el praziquantel una alternativa (C-II*).

4.8. Postinfecciosa o postvacunación

En los casos de encefalomiелitis aguda diseminada, se recomienda la administración de dosis altas de corticosteroides (B-III*). Los tratamientos alternativos incluyen la plasmaféresis (B-III*) y la administración de inmunoglobulina intravenosa (C-III*).

5. Indicaciones de ingreso hospitalario.

Todos los pacientes diagnosticados o con sospecha clínica de encefalitis, deberían ser ingresados. Se recomienda el ingreso en UCI de los pacientes con deterioro del nivel de conciencia o déficit neurológico, inestabilidad hemodinámica, presencia de crisis convulsivas, signos de hipertensión intracraneal, CID, SDRA o signos de sepsis.

* Fuerza de la Recomendación y Grado de Evidencia.

Tabla 1. Posibles agentes etiológicos de la encefalitis basada en la epidemiología y los factores de riesgo.

Epidemiología y factores de riesgo	Agente infeccioso Posible (s)
Agammaglobulinemia	Enterovirus, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Edad	
Recién nacidos	Virus herpes simplex tipo 2, citomegalovirus, virus de la rubéola, la <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Treponema pallidum</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> ,
Lactantes y niños	Virus de la encefalitis equina, el virus de la encefalitis japonesa, el virus de la encefalitis del Valle Murray (rápido en niños), el virus de la influenza, el virus de La Crosse
Ancianos	Virus de la encefalitis equina, San Louis virus de la encefalitis, virus del Nilo Occidental, la ECJ esporádica, <i>L. monocytogenes</i>
Contacto con animales	
Murciélagos	El virus de la rabia, el virus de Nipah,
Aves	Virus del Nilo Occidental, Virus de la encefalitis equina, Virus de la encefalitis equina, virus de la encefalitis equina venezolana, St. Louis virus de la encefalitis, el virus de la encefalitis del Valle Murray, virus de la encefalitis japonesa, la <i>Cryptococcus neoformans</i> (excremento de aves)
Gatos	Virus de la rabia, <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Bartonella henselae</i> , <i>T. gondii</i>
Perros	Virus de la rabia
Caballos	Virus de la encefalitis equina, Virus de la encefalitis equina, virus de la encefalitis equina venezolana, el virus de Hendra
Mapaches	Virus de la rabia, <i>Baylisascaris procyonis</i>
Roedores	Virus de la encefalitis equina (América del Sur), el virus de la encefalitis equina venezolana, virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, el virus de Powassan (marmotas), el virus de La Crosse (ardillas y ardillas), <i>Bartonella Quintana</i>
Ovejas y cabras	<i>C. burnetii</i>
Zorros	Virus de la rabia
Ganado porcino	Virus de la encefalitis japonesa, el virus de Nipah.
Inmunodeprimidos	El virus varicela-zoster, citomegalovirus, virus herpes humano 6, el virus del Nilo Occidental, el VIH, el virus JC, <i>L. monocytogenes</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>C. neoformans</i> , <i>Coccidioides</i> especies, <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>T. gondii</i>
Artículos Ingestión	
Alimentos crudos o parcialmente cocidos de carne	<i>T. gondii</i>
Carne cruda, el pescado, o reptiles	<i>Gnathostoma</i> especies
Leche sin pasteurizar	Virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, <i>L. monocytogenes</i> , <i>C. burnetii</i>
Contacto con insectos	
Mosquitos	Virus de la encefalitis equina, Virus de la encefalitis equina, virus de la encefalitis equina venezolana, St. Louis virus de la encefalitis, el virus de la encefalitis del Valle Murray, virus de la encefalitis japonesa, virus del Nilo Occidental, el virus de La Crosse, <i>Plasmodium falciparum</i>
Flebótomos	<i>Bartonella bacilliformis</i>
Garrapatas	Virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, los virus de Powassan, <i>Rickettsia rickettsii</i> , <i>chaffeensis Ehrlichia</i> , <i>Anaplasma phagocytophilum</i> , <i>C. burnetii</i> (raro), <i>B. burgdorferi</i>
Mosca tsetsé	<i>Trypanosoma brucei gambiense</i> , <i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i>
Personal sanitario	El virus varicela-zoster, el VIH, el virus de la influenza, el virus del

	sarampión, <i>M. la tuberculosis</i>
Veterinarios	Virus de la rabia, <i>Bartonella</i> especies, <i>C. burnetii</i>
De persona a persona	Virus del herpes simple (neonatal), el virus varicela-zoster, el virus de la encefalitis equina venezolana (raro), el poliovirus Nonpolio enterovirus, el virus del sarampión, el virus de Nipah, virus de la parotiditis, virus de la rubéola, virus de Epstein-Barr, virus herpes humano 6, B virus del Nilo Occidental (virus de la transfusión, trasplante, la lactancia materna), el VIH, virus de la rabia (trasplante), el virus de la gripe, <i>M. pneumoniae</i> , <i>M. la tuberculosis</i> , <i>T. pallidum</i>
Vacunación recientes	Encefalomielitis Aguda Diseminada
Actividades recreativas	
Camping / caza	Todos los agentes transmitidos por mosquitos y garrapatas (ver más arriba)
El contacto sexual	El VIH, <i>T. pallidum</i>
Espeleología	Virus de la rabia, <i>H. capsulatum</i>
Piscina	Enterovirus, <i>Naegleria fowleri</i>
Temporada	
Finales del verano o principios del otoño	Todos los agentes transmitidos por mosquitos y garrapatas (véase más arriba), los enterovirus
Invierno	Virus de la influenza
Transfusión y trasplante	Por citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus del Nilo Occidental, el VIH, virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, virus de la rabia, la ECJ yatrogénica, <i>T. pallidum</i> , <i>A. phagocytophilum</i> , <i>R. Rickettsia</i> , <i>C. neoformans</i> , <i>Coccidioides</i> especies, <i>H. capsulatum</i> , <i>T. gondii</i>
Viajar	
África	Virus de la rabia, el virus del oeste del Nilo, <i>P. falciparum</i> , <i>T. brucei gambiense</i> , <i>T. brucei rhodesiense</i>
Australia	El virus de la encefalitis del Valle Murray, virus de la encefalitis japonesa, el virus Hendra
América Central	El virus de la rabia, el virus de la encefalitis equina oriental, occidental virus de la encefalitis equina, el virus de la encefalitis equina venezolana, St. Louis virus de la encefalitis, la <i>R. Rickettsia</i> , <i>P. Plasmodium falciparum</i> , <i>Taenia solium</i>
Europa	Virus del Nilo Occidental, los virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, <i>A. phagocytophilum</i> , <i>B. burgdorferi</i>
India, Nepal,	El virus de la rabia, el virus de la encefalitis japonesa, <i>P. falciparum</i>
Oriente Medio	Virus del Nilo Occidental, <i>P. falciparum</i>
Rusia	Virus de la encefalitis transmitida por garrapatas
América del Sur	El virus de la rabia, el virus de la encefalitis equina oriental, occidental virus de la encefalitis equina, el virus de la encefalitis equina venezolana, St. Louis virus de la encefalitis, la <i>R. Rickettsia</i> , <i>B. bacilliformis</i> (Andes), <i>P. falciparum</i> , <i>T. Taenia</i>
Sudeste de Asia, China, la Cuenca del Pacífico	Virus de la encefalitis japonesa, virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, los virus de Nipah, <i>P. Plasmodium falciparum</i> , <i>Gnathostoma</i> especies, <i>T. Taenia</i>
Estado de no vacunados	Virus de la varicela-zoster, el virus de la encefalitis japonesa, virus de la polio, el virus del sarampión, virus de la parotiditis, virus de la rubéola

Tabla 2: Agentes etiológicos frecuentes en pacientes con encefalitis según hallazgos clínicos.

Presentación clínica	Agente infeccioso Posible
Hepatitis	<i>Coxiella burnetii</i>
Linfadenopatía	El VIH, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus del sarampión, el virus de la rubéola, el virus del Nilo Occidental, <i>Treponema pallidum</i> , <i>Bartonella henselae</i> , y otros <i>Bartonella</i> especies, <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Trypanosoma brucei gambiense</i>
Parotiditis	Virus de la parotiditis
Rash	Virus de la varicela-zoster, el virus B, virus del herpes humano 6, el virus del Nilo Occidental, el virus de la rubéola, algunos de los enterovirus, VIH, <i>Rickettsia Rickettsia</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>T. pallidum</i> , <i>chaffeensis Ehrlichia</i> , <i>Anaplasma phagocytophilum</i>
Infecciones de vías respiratorias	El virus de la encefalitis equina venezolana, virus de Nipah, el virus Hendra, virus de la influenza, adenovirus, <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. burnetii</i> , <i>M. la tuberculosis</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i>
Retinitis	Citomegalovirus, virus del Nilo Occidental, <i>B. henselae</i> , <i>T. pallidum</i>
Los síntomas urinarios	St. Louis virus de la encefalitis (temprano)
Hallazgos neurológicos	
Ataxia cerebelosa	Virus de la varicela-zoster (niños), virus de Epstein-Barr, virus de la parotiditis, San Louis virus de la encefalitis, la <i>Tropheryma whipplei</i> , <i>T. brucei gambiense</i>
Alteración de pares craneales	Virus del herpes simple, virus de Epstein-Barr, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>M. la tuberculosis</i> , <i>T. pallidum</i> , <i>B. burgdorferi</i> , <i>T. whipplei</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Coccidioides</i> especies, <i>H. capsulatum</i>
Demencia	El VIH, humanos encefalopatías espongiiformes transmisibles (sCJD y la vCJD), el virus del sarampión (SSPE), <i>T. pallidum</i> , <i>T. whipplei</i>
Parkinsonismo (bradicinesia, rigidez en rueda dentada, inestabilidad postural), Rombencefalitis	Virus de la encefalitis japonesa, San Louis virus de la encefalitis, virus del Nilo Occidental, el virus de Nipah, <i>T. gondii</i> , <i>T. brucei gambiense</i> Virus del herpes simple, virus del Nilo Occidental, enterovirus 71, <i>L. monocytogenes</i>

Tabla 3. Determinación de la etiología microbiana en pacientes con encefalitis (A-III).

Clase de microorganismo	Pruebas complementarias habituales	Considerar en pacientes inmunodeprimidos
Virus	Cultivo de secreciones respiratorias y la nasofaringe, la garganta, y las muestras de heces	PCR de LCR para citomegalovirus, virus JC, virus herpes humano 6, y Virus del Nilo Occidental
	DFA del esputo en busca de virus respiratorios	...
	PCR en muestras de vías respiratorias	...
	Cultivo y / o DFA de las lesiones de la piel (si existe) para el virus del herpes simple y el virus varicela-zoster	...
	Las pruebas serológicas para el VIH	...
	Pruebas serológicas para virus de Epstein-Barr	...
	Las pruebas serológicas (fase aguda y de	...

	convalecencia) de St. Louis virus de la encefalitis, Virus de la encefalitis equina, Virus de la encefalitis equina venezolana, La Crosse virus, Virus del Nilo Occidental	
	LCR IgM para virus del Nilo Occidental, St. Louis virus de la encefalitis, virus varicela-zoster	...
	PCR en LCR para el virus del herpes simplex 1, el virus del herpes simple tipo 2, virus varicela zoster, virus de Epstein-Barr, enterovirus	...
Bacterias	Hemocultivos	...
	Cultivos de LCR	...
	Las pruebas serológicas (fase aguda y de convalecencia) para <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	...
	PCR de las secreciones respiratorias para <i>M. pneumoniae</i>	...
Rickettsias y ehrlichiae	Pruebas serológicas (fase aguda y de convalecencia) para <i>Rickettsia Rickettsia</i> , <i>Ehrlichia chaffeensis</i> , y <i>Anaplasma phagocytophilum</i>	...
	DFA y PCR de muestras de biopsia de piel (erupción si está presente) para <i>R. rickettsias</i>	...
	Frotis sanguíneo para mórulas	...
	De PCR de la sangre y muestras de LCR para <i>Ehrlichia</i> y <i>Anaplasma</i> especies	...
Espiroquetas	Suero RPR y FTA-ABS	...
	Las pruebas serológicas para <i>Borrelia burgdorferi</i> (ELISA y Western blot),	...
	CSF VDRL	...
	CSF <i>B. burgdorferi</i> las pruebas serológicas (ELISA y Western blot), calcular el índice de anticuerpos IgG	...
	CSF FTA-ABS	...
Micobacterias	Radiografía de tórax	...
	De PCR y cultivo de secreciones respiratorias	...
	MCA baciloscopia y la cultura	...
	CSF PCR (Gen-Probe Amplified <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Examen directo)	...
Hongos	Hemocultivos	...
	Cultivos de LCR	...
	Suero y LCR antígeno criptocócica	...
	La orina y LCR <i>Histoplasma</i> antígeno	...
	De suero y la inmunodifusión LCR o complementar la fijación de anticuerpos para <i>Coccidioides</i> especies	...
Protozoos	...	IgG en suero para <i>Toxoplasma gondii</i>

BIBLIOGRAFIA

1. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, Hartman BJ, Kaplan SL, Scheld WM, Whitley RJ; Infectious Diseases Society of America. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008 Aug 1;47(3):303-27.
2. Sejvar JJ. The evolving epidemiology of viral encephalitis. *Curr Opin Neurol* 2006; 19:350–7.
3. Glaser CS, Honarmand S, Anderson LJ, et al. Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. *Clin Infect Dis* 2006; 43:1565–77.
4. Kupila L, Vuorinen T, Vainionpaa R, et al. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology* 2006; 66: 75–80.
5. Bloch KC, Glaser CA. Diagnostic approaches for patients with suspected encephalitis. *Curr Infect Dis Rep* 2007; 9:315–22.
6. Polage CR, Petti CA. Assessment of the utility of viral culture of cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis* 2006; 43:1578–9.