

ENCEFALITIS VIRALES EN LA INFANCIA

MONSERRAT TÉLLEZ DE MENESES¹, MIGUEL T. VILA¹, PEDRO BARBERO AGUIRRE¹, JOSÉ F. MONTOYA²¹Servicio de Neuropediatría, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, ²Servicio de Neurofisiología, Hospital General de Castellón, Castellón, España

Resumen La encefalitis viral es una enfermedad grave que implica el compromiso inflamatorio del parénquima cerebral. Las infecciones virales del SNC ocurren con frecuencia como complicación de infecciones virales sistémicas. Más de 100 virus están implicados como agentes causales, entre los cuales el virus *Herpes simplex* tipo I, es el agente causal más frecuente de encefalitis no epidémica en todos los grupos poblacionales del mundo; es el responsable de los casos más graves en todas las edades. Muchos de los virus para los cuales existe vacunas también pueden causar encefalitis como: sarampión, paperas, polio, rabia, rubéola, varicela. El virus produce una inflamación del tejido cerebral, la cual puede evolucionar a una destrucción de neuronas, provocar hemorragia y daño cerebral, dando lugar a encefalitis graves, como la encefalitis necrotizante o hemorrágica, con mucho peor pronóstico, produciendo secuelas graves, incluso la muerte. El cuadro clínico, incluye la presencia de cefalea, fiebre y alteración de la conciencia, de rápida progresión. El pronóstico de las encefalitis víricas es variable, algunos casos son leves, con recuperación completa, sin embargo existen casos graves que pueden ocasionar secuelas importantes a nivel cerebral. Es fundamental realizar un diagnóstico lo antes posible, a través de pruebas de laboratorio (bioquímica, PCR, cultivos) y de neuroimagen (TAC, RM) y ante todo, la instauración de un tratamiento precoz para evitar la evolución del proceso y sus posibles complicaciones. El pronóstico empeora si se retrasa la instauración del tratamiento.

Palabras clave: encefalitis, virus, meningoencefalitis, meningitis, coma

Abstract *Viral encephalitis in children.* Viral encephalitis is a severe illness that produces inflammation of the brain. CNS viral infections frequently occur as a complication of systemic viral infections. Over 100 viruses are implicated as causative agents, including herpes simplex virus type I which is the most common agent implied in non-epidemic encephalitis in all population groups in the world, and is responsible for the most severe cases in all ages. Many viruses, for which there are vaccines, may also cause encephalitis: measles, mumps, polio, rabies, rubella, and chickenpox. The virus causes an inflammation of the brain tissue, which may progress to destruction of nerve cells, cause bleeding and brain damage, leading to severe encephalitis, such as hemorrhagic or necrotizing encephalitis, with a worse prognosis, producing serious sequelae or death. The clinical evolution includes the presence of headache, fever and altered consciousness rapidly progressive. The outcome of viral encephalitis is variable, some cases are mild, with full recovery, but there are serious cases that can cause severe sequel in the brain. To diagnose this illness as soon as possible is essential, through laboratory tests (biochemistry, virus PCR, culture) and neuroimaging (CT, MRI) and above all, the establishment of early treatment to prevent the development of the process and possible complications. The prognosis worsens if the initiation of treatment is delayed.

Key words: encephalitis, virus, meningoencephalitis, meningitis, coma

La encefalitis vírica es un proceso inflamatorio del parénquima cerebral asociado a una afectación clínica del SNC^{1,2} que generalmente cursa de forma aguda y puede presentar una importante morbilidad y mortalidad. La encefalitis es una manifestación inusual de las infecciones víricas comunes. Muchos virus pueden producir signos y síntomas de compromiso del SNC. La infección viral del SNC conduce en orden descendente meningitis, meningoencefalitis y encefalitis³.

Su incidencia en la población infantil y adolescente es mayor que en el adulto, observándose un pico en los menores de 1 año de hasta 27.7 casos por 100 000 habitantes por año⁴, y mantenerse posteriormente en una tasa estable de 10.5 casos por 100 000 habitantes por año⁵.

La etiología de las encefalitis víricas ha variado en los últimos años en los países desarrollados debido a los programas de vacunación universal que han conseguido erradicar causas tan frecuentes de encefalitis como eran la polio, rubéola, sarampión y la parotiditis⁶, y en algunos países la varicela. A pesar de ello, se ha seguido manteniendo la misma incidencia, ya que su lugar lo han ocupado otros virus emergentes como el virus varicela zoster en algunos países donde la vacunación no es universal, y los

Dirección postal: Dra. Monserrat Téllez de Meneses, Hospital Universitario y Politécnico la Fe, Bulevard Sur s/n, Valencia 46026, España
e-mail: tellez_mon@gva.es

enterovirus. La etiología varía según la zona geográfica y la estación del año, siendo los virus herpes simple, el virus West Nile, y los enterovirus los más frecuentes en EE. UU, y los virus varicela zoster, virus respiratorios y enterovirus en Finlandia⁴. Hay otros estudios que destacan la implicación del *Mycoplasma pneumoniae* aunque su significado aún sigue siendo controvertido.

Establecer un diagnóstico sigue siendo difícil y se basa en una sospecha clínica, con afectación del SNC asociado a síndrome febril junto a datos analíticos y de neuroimagen. Es importante el diagnóstico diferencial con los cuadros de meningitis aguda, que pueden presentarse con una clínica neurológica similar, y con las encefalitis postinfecciosa o post inmunización. A pesar del desarrollo y mejora de los métodos de diagnóstico microbiológico, y en especial con la disponibilidad de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la mayoría de los pacientes con sospecha de encefalitis vírica permanecen sin causa definida en un porcentaje que oscila entre un 32 y un 75 %¹. En cuanto a la terminología, se debe distinguir:

- Encefalitis: inflamación del parénquima cerebral, con manifestaciones de disfunción neurológica (estatus epiléptico, alteración de personalidad, alteración sensorial o motoras, hemiparesia o parestesias)⁷. La inflamación del SNC puede involucrar al cerebro (encefalitis), médula espinal (mielitis), raíces espinales (radiculitis), o bien la combinación de ellos (meningoencefalitis, encefalomielitis y mieloradiculitis).

- Encefalopatía: es la disfunción cerebral sin que exista proceso inflamatorio en el parénquima cerebral. (metabolopatías, hipoxia, isquemia, drogas, intoxicaciones)¹. Las encefalopatías pueden simular una encefalitis

Epidemiología

Es difícil establecer la verdadera incidencia de estos cuadros de encefalitis dada la variabilidad de las presentaciones clínicas y las dificultades para llegar a los diagnósticos microbiológicos documentados, a pesar de contar con técnicas de diagnóstico molecular como la PCR. La encefalitis es una enfermedad rara, ocurre en 0.3-0.5 por 100 000 habitantes en EE. UU. Se registran por año unos 20 000 casos de encefalitis viral aguda en EE. UU., con una mortalidad del 5 al 20% y con un 20% de déficits neurológicos residuales.

La enfermedad ocurre predominantemente en niños, ancianos y personas con inmunodeficiencia, o en personas expuestas a vectores de virus. La incidencia de encefalitis es más alta durante el primer año de vida (17/100 000 nacidos) y disminuye con la edad. La encefalitis postinfecciosa raramente ocurre en menores de 1 año. Las epidemias de encefalitis han disminuido como consecuencia de la mejoría en las condiciones de vida, mejor control de los vectores y la llegada de vacunas contra las

enfermedades exantemáticas. Sin embargo, la mortalidad por encefalitis no ha disminuido proporcionalmente, ya que los agentes causantes de una de las encefalitis más graves como la herpética aún son endémicos.

En recién nacidos es raro ver un cuadro de encefalitis aislada, generalmente se asocia a una sepsis. Puede ocurrir encefalitis por enterovirus o adenovirus asociado a sepsis. La encefalitis herpética ocurre en 1 cada 2600 nacidos vivos. La encefalitis herpética sigue siendo la más frecuente en todas las edades^{2, 8}. La encefalitis en lactantes y escolares suele ser leve y autolimitada. En la mayoría no se conoce el agente patógeno y de los que se conoce un 80% son debidas a enterovirus y en menor proporción a virus herpes, arbovirus y virus parotídico. Enterovirus y arbovirus son la causa más frecuente de encefalitis leve en niños^{2, 3, 8}.

Se puede decir que un 85-90% de casos de encefalitis corresponden a enterovirus considerando que tiene una distribución mundial y se disemina directamente persona a persona. La mayoría de los casos ocurre en climas templados, sobre todo verano y otoño, aunque en el caso de los enterovirus pueden presentarse en cualquier época del año. Las infecciones por virus de la parotiditis también tienen un comportamiento estacional con una incidencia en los meses de abril y julio.

Etiología y patogénesis

La llegada de los virus al SNC puede ocurrir tanto vía hematológica como vía neuronal, dependiendo de cuál sea la virulencia y el tropismo del agente infeccioso, así como la respuesta del huésped. La vía hematológica es la más frecuente y los hallazgos son la inflamación de los capilares y endotelio de los vasos corticales de la sustancia gris con alteraciones de la barrera hematoencefálica. Se produce una infiltración linfocitaria perivascular con transferencia pasiva del virus desde los plexos coroideos o replicación activa del virus en el endotelio capilar. Otra forma de alcanzar el SNC es por vía intraneuronal, como ocurre con el virus herpes simple; el tracto olfatorio sería la ruta de acceso al cerebro, produciendo un estado de latencia en el SNC y nervios periféricos; otro ejemplo de esta vía es el virus de la rabia⁹.

La neuroinvasividad, neurotropismo y neurovirulencia son características de los virus que determinan la patogenicidad del microorganismo: neuroinvasividad es la habilidad del virus para penetrar al SNC; neurotropismo es la capacidad para infectar células neuronales; neurovirulencia es la capacidad para producir enfermedad.

La gravedad de la infección estará dada por las características del patógeno, los tipos celulares susceptibles de ser infectados y la inmunidad del huésped. La forma más frecuente de acceso del agente infeccioso al SNC es a través de la sangre, tal como sucede con la mayoría

de infecciones virales. El patógeno penetra y se replica en el tracto respiratorio (sarampión, paperas, varicela, tuberculosis), el tracto gastrointestinal (poliovirus), tracto genital (herpes simple), tejido celular subcutáneo, (por artrópodos), las mucosas o excoriaciones de la piel, o a través de nervios periféricos (rabia, polio, herpes simples, varicela).

Dependiendo del sitio de la afección se observarán los síntomas y según la zona del SNC involucrada se manifestarán las alteraciones neurológicas. En casos de afectación neuronal, se pueden ver convulsiones focales o generalizadas. La afectación de oligodendroglia puede conllevar un proceso de desmielinización con disfunción neuronal y el edema cerebral será el responsable del deterioro del nivel de conciencia.

Causas de encefalitis virales

- Enterovirus, poliovirus, echovirus, cocksakie, rabia, VHA, adenovirus, Ébola
 - Parotiditis, sarampión
 - Herpes simples 1 y 2, varicela –zoster, CMV, VEB, herpes tipo 6
 - Encefalitis de San Luis, del Oeste del Nilo
 - Coriomeningitis linfocitaria, Lassa, Junín

Causas de encefalitis no virales

- *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Listeria monocytogenes*
 - Rickettsias (fiebre Q)
 - Nocardia, tuberculosis, sífilis
 - Clamidia, leptospirosis
 - Toxoplasma, plasmodium, tripanosomiasis
 - Vasculitis, reacciones medicamentosas, carcinomas

En EE.UU. la principal causa de encefalitis aguda esporádica el herpes virus, seguida de los enterovirus (echovirus y coxackie) y arbovirus. Este último grupo incluye sobre todo a la encefalitis de San Luis, la de California y la encefalitis del Nilo. En nuestro país no se encuentra la misma distribución geográfica ni estacional, pero se deben reconocer la existencia de estas etiologías. En verano la mayor incidencia corresponde a casos de enterovirus, en primavera los paramixovirus (parotiditis) tienen mayor frecuencia, y se considera la encefalitis por herpes endémica.

Manifestaciones clínicas

Las encefalitis virales tienen una presentación variable; suelen ser de inicio agudo precedido por un proceso febril inespecífico. Puede presentarse de forma rápidamente letal o bien como proceso leve. Se describe la tríada clásica²: fiebre, cefalea frontal, dolor retroocular y alteraciones de la conciencia; otros síntomas asociados son: náuseas, fotofobia, hiperestesia, dolor de espalda.

El compromiso del nivel de conciencia puede ser muy variado, desde desorientación, trastorno confusional, trastorno de conducta y del lenguaje, hasta el estupor y coma, así como la aparición de convulsiones o signos de focalización como hemiparesia, disartria, compromiso de pares craneales o signos de hipertensión intracraneal, en el contexto de un cuadro febril.

Todo ello nos hace diferenciarlo de un cuadro de meningitis, que cursa con cefalea, rigidez de nuca, fiebre, pero sin alteración sensorial ni signos de focalización neurológica.

La fiebre es importante para diferenciarlo de una encefalopatía debida a tóxicos o errores congénitos del metabolismo. La encefalitis se puede manifestar de una forma muy sutil, pero también puede cursar con síntomas neuropsiquiátricos, labilidad emocional, alteraciones sensoriales, o signos como ataxia, alteraciones del movimiento, paresia, etc. La encefalitis infecciosa comienza habitualmente con un proceso febril, cefalea, debilidad, fatiga, cambios de humor o irritabilidad progresiva hacia un cuadro de letargia, pudiendo llegar al coma. En los lactantes se manifiesta por signos de irritabilidad y letargia. En niños mayores de 2 años, aparecen alteraciones de conducta, incluso manifestaciones neuropsiquiátricas como alucinaciones. Las manifestaciones clínicas reflejan la progresión del compromiso del SNC y las áreas comprometidas están determinadas por el tropismo viral por diferentes tipos de células; si existe compromiso del tronco cerebral se presentan alteraciones de pares craneales, ataxia y signos piramidales; si hay compromiso del cerebelo se observa ataxia, mioclonías, como ocurre en infecciones por VZV, enterovirus, o virus parotiditis.

El virus de la polio afecta a la motoneurona del asta anterior de la médula espinal; el virus de la rabia afecta a neuronas del sistema límbico; el virus de las paperas afecta el endotelio de los plexos coroideos y células ependimarias y el VHS actúa sobre neuronas corticales del lóbulo temporal. Se debe sospechar encefalitis ante todo neonato con fiebre, pérdida de apetito, irritabilidad, letargia o sepsis. La historia de fiebre materna durante el periodo perinatal, puede predecir encefalopatía y sospechar infección por enterovirus en el neonato. El herpes vaginal de la madre puede ser la causa de encefalitis herpética en el neonato.

En niños mayores es importante una anamnesis completa y cuidadosa; se debe investigar los pródromos y forma de aparición de la enfermedad. Antecedentes de infección respiratoria, exantema o vacunación orienta a encefalitis postinfecciosa.

Consideraciones especiales

Encefalitis herpética

El virus herpes simple es un virus DNA de doble cadena; la encefalitis herpética aguda es la forma esporádica más

frecuente y grave de las encefalitis virales agudas, sin distribución estacional¹⁰. La mortalidad sin tratamiento adecuado alcanza el 70% y presenta alta tasa de secuelas neurológicas en los supervivientes. El virus más frecuente es el tipo *Herpes simplex* tipo I. En niños, la infección primaria puede evolucionar a un cuadro de encefalitis, porque un virus exógeno ingresa al SNC y se disemina desde el bulbo olfatorio. Los síntomas de presentación suelen ser los de un cuadro de encefalitis aguda, con mayor tendencia a afectar los lóbulos temporales y trastornos psiquiátricos asociados. Sin embargo, existen casos de presentación atípica como encefalitis recurrentes, amnesia o cambios de conducta que deben ser considerados dentro del espectro de la infección neurológica de la infección herpética. Estas manifestaciones de tipo neuropsiquiátrico nos llevan a realizar un diagnóstico diferencial con otros tipos de encefalitis menos frecuentes, como las de etiología autoinmune y que pueden presentarse con clínica neuropsiquiátrica (encefalitis anti-NMDAR).

En recién nacidos la infección se transmite durante el parto, vía vaginal, especialmente por el virus herpes tipo II. Cuando la infección es diseminada y con compromiso multiorgánico, el virus alcanza el SNC por vía hematogénea, produce una encefalitis difusa y encefalomalacia, con una mortalidad del 57%. Cuando hay solo encefalitis la diseminación es por vía neuronal; inicialmente la afectación es temporal unilateral, pero posteriormente se hace bilateral, con una mortalidad del 15%.

El cuadro clínico clásico incluye cefalea, fiebre y alteraciones de conciencia rápidamente progresiva. Un 89% de casos presentan signos focales neurológicos, o crisis convulsivas focales; 52% cefalea y confusión; 48% pródromo viral, 65% meningitis y 33% hipertensión intracraneal. Los casos de presentación atípica de más lenta progresión, constituyen un 16-25 % de los casos por VHS. Estudios con PCR han mostrado que en estos casos se asocian a infecciones por VHS tipo II, en mayor proporción a lo descrito hasta el momento actual.

Un metaanálisis establece que la PCR para el VHS tiene una sensibilidad de 96% y una especificidad del 99%. Es positiva a partir del segundo día; si es negativa y el cuadro es sugestivo se debe repetir al tercer, cuarto día; sigue positiva a los 5-7 días y aun con tratamiento.

El tratamiento es con aciclovir, dosis de 60 mg/kg/día durante 21 días; este tratamiento disminuye la mortalidad a un 5%; se debe realizar un control de PCR previo a la retirada del aciclovir. Se detectan recaídas de hasta un 8% en recién nacidos que han recibida dosis de aciclovir de 30 mg/kg/día durante 10 días.

Enterovirus

Se trata de un virus ARN, que se adquiere por vía fecal-oral; incluye a los virus coxsackie A y B, poliovirus,

echovirus y enterovirus del 68 al 71¹¹. Produce un amplio espectro de manifestaciones clínicas como miocarditis, pericarditis virales, exantemas, conjuntivitis, meningitis víricas; cuando se asocia a encefalitis, suele tener un curso benigno y de buen pronóstico, excepto el serotipo 71, que conlleva a una mayor mortalidad. En los niños menores de 5 años, el compromiso encefálico se manifiesta como cerebelitis o romboencefalitis con temblor, ataxia, compromiso de pares craneales, dificultad respiratoria, edema pulmonar y deterioro del nivel de conciencia hasta el coma. La RM cerebral muestra señales hiperintensas en T2 en tronco de encéfalo. El enterovirus 71 puede producir un cuadro de parálisis similar a la polio, con alta tasa de compromiso neurológico.

Arbovirus

Los virus transmitidos a humanos por mordedura de artrópodo (garrapata, y mosquitos), son la principal causa de encefalitis a nivel mundial. Entre ellos destacan virus de la familia Togavirus (encefalitis equina del Este), Flavivirus (encefalitis Japonesa,) y Buniavirus (encefalitis de la Crosse). Un grupo antigénicamente relacionado con Flavivirus causa múltiples casos de encefalitis a nivel mundial, como la encefalitis de St Louis (EE. UU.); encefalitis West Nile (África y Oriente Medio)^{12, 13}. En 1999 el virus de la encefalitis West Nile provocó en Nueva York 62 casos de encefalitis y con algunos casos mortales y se convirtió en un problema de salud pública en el hemisferio occidental. Se descubrió que puede ser transmitido al feto durante el embarazo y por lactancia materna así como a través de sangre y órganos para trasplantes.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El término encefalitis hace referencia a la presencia de un proceso inflamatorio cerebral asociado a un cuadro clínico que expresa una disfunción neurológica¹. Fiebre, dolor de cabeza y alteración del nivel de conciencia son síntomas frecuentes en el contexto de una encefalitis aguda, siendo en muchos casos atribuibles también a una inflamación concomitante a nivel meníngeo (meningoencefalitis). Además es importante distinguir entre los conceptos de encefalitis infecciosa y la encefalomielitis postinfecciosa, dado que el manejo es diferente. Este último hace referencia al síndrome, presumiblemente mediado por la respuesta inmunológica ante el antecedente de un estímulo antigénico (infección o vacunación), siendo un ejemplo la encefalomielitis aguda diseminada. Por otra parte, las encefalopatías (como las secundarias a trastornos metabólicos, hipoxia o isquemia, fármacos y drogas, intoxicaciones, trastornos renales o hepáticos o enfermedades sistémicas) se definen por la alteración

de la función cerebral en ausencia de inflamación directa del mismo.

Enfermedades no infecciosas del SNC deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial: vasculitis, enfermedades del tejido conectivo o síndromes paraneoplásicos.

Recientemente se han descrito en población infantil encefalitis de etiología no infecciosa, de base autoinmune, como la encefalitis asociada a anticuerpos anti-receptor NMDA, de curso subagudo¹⁴. La evolución del cuadro comienza con clínica prodrómica, que con frecuencia pasa desapercibida, consistente en cefalea, febrícula y afectación leve gástrica o respiratoria. Posteriormente, de manera súbita, predomina la clínica psiquiátrica, que habitualmente es intensa y precede a los signos neurológicos. Así, dada la presentación clínica inicial, se puede dificultar y retrasar el diagnóstico definitivo¹⁵⁻¹⁸. Inicialmente se planteó este cuadro clínico como paraneoplásico, si bien hasta en un 63% de los casos no se documenta el tumor¹⁹, por lo que se recomienda seguimiento ante posibilidad de detección posterior del

proceso neoplásico. También han sido descritos casos de niños diagnosticados de encefalitis límbica o de encefalitis de debut con estatus epiléptico, que se han asociado a la presencia de autoanticuerpos contra los canales de potasio voltaje-dependientes (VGKC)^{20, 21}.

En el diagnóstico de las encefalitis infecciosas, la identificación del agente etiológico específico resulta de gran importancia para establecer el pronóstico, plantear una posible profilaxis a contactos así como para la elaboración de diferentes actuaciones de salud pública.

La evaluación diagnóstica del paciente con encefalitis debe ser individualizada, apoyándose en datos epidemiológicos, clínicos y exploraciones complementarias:

Epidemiología: la estación del año, la localización geográfica, viajes recientes, actividades recreativas u ocupacionales, contacto con insectos o animales, vacunación o la situación inmunológica previa del paciente, pueden orientar hacia determinados agentes causales (Tabla 1).

Cuadro clínico: la expresión clínica de cada una de las infecciones puede sugerir la etiología (Tabla 2).

TABLA 1.– Posibles agentes etiológicos en función de datos epidemiológicos

Agammaglobulinemia	Enterovirus, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Neonatos	Virus herpes simple tipo 2, citomegalovirus, rubéola virus, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Treponema pallidum</i> , <i>Toxoplasma Gondii</i>
Lactantes y niños	Virus: encefalitis equina del este, encefalitis japonesa, encefalitis de Murray Valley, influenza, virus La Crosse
Contacto con pájaros	Virus: encefalitis del Nilo Occidental, encefalitis equinas, encefalitis de San Luis, encefalitis japonesa, <i>Cryptococcus neoformans</i>
Contacto con gatos	Virus de la rabia, <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Bartonella henselae</i> , <i>T. Gondii</i>
Contacto con perros	Virus de la rabia
Contacto con caballos	Virus de las encefalitis equinas, Virus Hendra
Mosquitos	Virus: encefalitis equinas, encefalitis de San Luis, encefalitis japonesa, encefalitis del Nilo Occidental, virus La Crosse, <i>P. falciparum</i>
Verano	Todos los agentes transmitidos por mosquitos. Enterovirus
Invierno	Virus Influenza

(Modificado de Tunkel, et al)¹

TABLA 2.– Posibles agentes etiológicos en función del cuadro clínico

Ataxia cerebelosa	Virus varicela zoster, virus Epstein Barr, virus de la encefalitis de San Luis
Parálisis de pares craneales	Virus herpes simple, virus Epstein Barr, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>T. pallidum</i> , <i>B. burgdorferi</i> , <i>T. whipplei</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i>
Parálisis flácida tipo poliomielitis	Virus de la encefalitis del Nilo Occidental, virus de la encefalitis japonesa, encefalitis por garrapatas, enterovirus (enterovirus 71, coxsackie), poliovirus
Rombencefalitis	Virus herpes simple, virus de la encefalitis del Nilo Occidental, enterovirus 71, <i>Listeria monocytogenes</i>

(Modificado de Tunkel, et al)¹

Exploraciones complementarias²²

Neuroimagen: la RM cerebral es la técnica de elección, aunque la disponibilidad y rapidez de la TAC en los centros hospitalarios facilita el uso de esta técnica en la valoración urgente del paciente. Los hallazgos característicos en RM cerebral pueden aportar pistas sobre el agente etiológico: hemorragia talámica en la encefalitis japonesa, cambios a nivel áreas temporales (edema y hemorragia) con regiones hipodensas en secuencias T1 que realzan contraste de forma no homogénea en la encefalitis herpética. Aproximadamente el 90% de los pacientes con encefalitis herpética tendrán alteraciones en la neuroimagen²³. En la encefalitis por enterovirus 71 la RM puede mostrar hiperintensidad en T2 y FLAIR a nivel de troncoencéfalo y médula. En el seguimiento del curso clínico, la RM puede ser útil para evaluar posibles necrosis o desmielinización.

Sangre: la linfocitosis relativa es un hallazgo habitual en las encefalitis virales. Leucopenia y trombocitopenia son características de infecciones por rickettsias y virus de las fiebres hemorrágicas.

Serología: algunos caso de encefalitis pueden ser diagnosticados mediante la detección de anticuerpos IgM en suero, como la primoinfección por varicela y algunos arbovirus. La detección mediante ELISA de IgM e IgG permite el diagnóstico de encefalitis por arbovirus, aunque puede presentar reacciones cruzadas fundamentalmente con los flavivirus (encefalitis japonesa, encefalitis de San Luis y encefalitis por virus del Nilo occidental). Además, la presencia de anticuerpos IgG en suero de pacientes diagnosticados de determinadas enfermedades, alerta del riesgo de desarrollar una encefalitis por reactivación de una infección previamente adquirida, como puede suceder en la encefalitis por toxoplasma en algunas inmunodeficiencias.

PCR en determinadas muestras biológicas: el estudio molecular de la saliva puede establecer el diagnóstico de encefalitis por virus de la rabia^{24,25}. En el diagnóstico de la infección por *E. chaffeensis* o por *A. phagocytophilum* la sensibilidad de la PCR en suero es del 56-100% y del 54-86% respectivamente^{26,27}. La PCR en muestras de nódulos linfáticos puede ser útil en el diagnóstico de infección por *B. henselae*²⁸.

Radiografía de tórax: los cambios característicos pueden plantear la posibilidad de infección por mycoplasma, legionela o tuberculosis.

Líquido cefalorraquídeo (LCR): el LCR muestra aumento de linfocitos, glucosa normal y proteínas normales o discretamente aumentadas. El aumento de linfocitos (>5/mm³) está presente en más del 95% de los casos de encefalitis virales. El aumento de neutrófilos puede observarse en pacientes con encefalitis por el virus del Nilo occidental. Puede identificarse xantocromía en el LCR si se ha desarrollado una encefalitis hemorrágica. La

presencia de eosinofilia en LCR puede sugerir infección fundamentalmente por helmintos, aunque también puede observarse en encefalitis por *T. pallidum*, *M. pneumoniae*, *R. rickettsii*, *C. Immitis* o *T. Gondii*. La disminución de la glucorraquia sugiere como agentes causales a bacterias (*L. monocytogenes*, *M. tuberculosis*), hongos o protozoos como la Naegleria. Destacar por último que el LCR puede ser completamente normal hasta en un 10% de los pacientes con encefalitis virales.

Cultivo: resulta de importancia en el diagnóstico de las encefalitis causadas por bacterias (ej. *L. monocytogenes*) y hongos, aunque muchas bacterias pueden no ser aisladas en los cultivos como es el caso de Mycoplasma, Bartonella, Ehrlichia, Rickettsias y *T. pallidum*.

Serología: la detección en LCR de IgM específica contra un determinado virus es habitualmente indicativa de enfermedad a nivel del SNC dado que los anticuerpos IgM no pueden difundir a través de la barrera hematoencefálica. Así por ejemplo, la presencia de anticuerpos IgM en pacientes con probable encefalitis por flavivirus es diagnóstico de invasión del SNC. Anticuerpos IgM contra el virus varicela zoster pueden estar presentes en pacientes en los que la PCR del virus en LCR haya sido negativa.

PCR: la reacción en cadena de la polimerasa en LCR permite el diagnóstico de las encefalitis por virus herpes, varicela zoster, CMV y Epstein Barr. Los resultados obtenidos mediante PCR son positivos de forma muy temprana en el curso de la enfermedad, manteniéndose durante las primeras semanas del tratamiento. Falsos negativos pueden aparecer en presencia de hemoglobina u otros inhibidores en LCR. La sensibilidad de este análisis para el diagnóstico de encefalitis por herpes simple en neonatos y lactantes es variable, desde el 75 al 100%²⁹. Según se ha descrito, la PCR en LCR puede identificar *M. Pneumoniae* en niños con encefalitis aguda³⁰, pero recientemente se ha publicado que los estudios serológicos o mediante PCR ante la sospecha de infección por este microorganismo deben practicarse en muestras respiratorias³¹. Por último, es importante tener en cuenta que un resultado negativo de PCR no debe utilizarse como evidencia definitiva contra una sospecha etiológica.

Biopsia: Biopsia epitelial: la biopsia de las lesiones epiteliales petequiales o maculopapulares pueden identificar mediante técnicas inmunohistoquímicas *R. rickettsii* en la fiebre de las Montañas Rocosas. En pacientes con sospecha de infección por virus de la rabia, la biopsia de la piel de la nuca tiene una sensibilidad de 50%-94% y una especificidad de prácticamente el 100%. El diagnóstico de la rabia también puede ser establecido por la identificación del virus en el cerebro del animal responsable.

Biopsia cerebral: de uso muy infrecuente en la actualidad, puede desempeñar un papel en el diagnóstico de algunos casos de encefalitis de etiología desconocida.

Electroencefalograma (EEG): se recomienda su realización. Permite distinguir entre encefalitis focal o encefalopatía difusa (ondas lentas bihemisféricas, ondas trifásicas, etc.). En la encefalitis herpética se identifica lentificación generalizada de forma precoz, alteración del EEG de carácter inespecífico, objetivando las alteraciones más características de esta entidad a lo largo de la evolución de la misma: descargas lateralizadas epileptiformes (PLEDS) a nivel de lóbulo temporal a una frecuencia de 2-3 Hz. En el 80% de los pacientes con encefalitis herpética, se demuestran PLEDs a nivel temporal³².

Cultivo: en todos los pacientes con encefalitis se deben realizar hemocultivos para intentar identificar posible etiología bacteriana o fúngica. Los hallazgos clínicos pueden sugerir el cultivo de otras muestras como exudado nasofaríngeo, esputo o heces.

Tratamiento y pronóstico

El tratamiento de las encefalitis debe ser multidisciplinar, con la participación de servicios de neurología, infectología, neurocirugía y rehabilitación, entre otros.

Medidas generales y sintomáticas^{33, 34}:

- Control de constantes vitales: todo paciente con sospecha de presentar encefalitis aguda debe ser hospitalizado y vigilado en aislamiento hasta la confirmación del diagnóstico. Es fundamental, además de las constantes como frecuencia cardíaca, temperatura, presión arterial, valorar muy de cerca el nivel de conciencia para decidir el paso a cuidados intensivos, si se deteriora. Se debe mantener las constantes hematológicas con perfusiones, como suero glucosado (al 25-50%), si existe hipoglucemia, tratamiento del posible desequilibrio ácido-base, trastornos hidroelectrolíticos, vigilar la posible hiponatremia que puede producir una secreción inadecuada de hormona antidiurética (hecho frecuente en las encefalitis).

Ocasionalmente requiere el tratamiento con anticonvulsivante, dada la posible aparición de convulsiones focales o generalizadas. En ocasiones se pauta tratamiento antimicrobiano, de forma preventiva.

Se debe vigilar la aparición de síntomas de hipertensión intracraneal³⁵, que son debidos al edema cerebral y se trata con restricción líquida, soluciones hipertónicas como manitol al 20%. Los corticoides, en especial la dexametasona, se han utilizado en el tratamiento del edema cerebral, aunque no existen estudios controlados que confirmen su eficacia en la encefalitis. Tratamiento de la hipertermia, con antitérmicos.

Fisioterapia: es muy importante que su inicio sea precoz; sobre todo es importante la fisioterapia respiratoria, especialmente si el paciente está inconsciente; los pacientes que están en coma, deben ser cambiados de posición con frecuencia para evitar úlceras y escaras.

- Tratamiento específico:

En las encefalitis postinfecciosas el tratamiento de primera elección son los corticoides, si bien el mismo es un tratamiento empírico, la base inmunológica propuesta para estos procesos y la buena respuesta a los mismos justifica su utilización^{1, 36}. Con otras medidas como interferón o gammaglobulinas a altas dosis, anticuerpos monoclonales antilinfocitarios, inmunosupresores, no se dispone de suficiente experiencia. De las encefalitis virales, la herpética tiene un tratamiento de elección, que es el aciclovir a dosis de 20 mg/kg/8 horas, vía intravenosa, durante al menos 14 días, aunque en ocasiones debe ser más prolongada para evitar recidivas.

En niños menores de 12 años, la Academia Americana de Pediatría (AAP), recomienda dosis de aciclovir de 20 mg/kg/8h durante 14-21 días³⁷. Esta dosis también debe utilizarse en infecciones diseminadas por herpes simples en recién nacidos, durante 21 días. Se ha demostrado que esta dosis mejora el pronóstico, disminuye las complicaciones y recidivas.

La respuesta al tratamiento está en relación con el nivel de conciencia al inicio de la terapia; la progresión de la infección, sin tratamiento conlleva a graves complicaciones. El tratamiento se debe iniciar lo antes posible, en cuanto existe sospecha diagnóstica, puesto que es uno de los factores que más influyen en el pronóstico de la enfermedad³⁸. La replicación del virus a nivel cerebral persiste en muchos pacientes tras finalizar el tratamiento con aciclovir, lo que requiere replantearse tanto el tiempo como la dosis necesaria³⁹.

Las recaídas son más frecuentes en niños que adultos, y consisten en un deterioro clínico. Puede ocurrir por persistencia del virus en el SNC o mecanismos tipo autoinmune. En casos de recaída se recomienda el uso de aciclovir a dosis de 20 mg/kg/8 h durante 21 días⁴⁰. Existen ensayos clínicos que plantean la posibilidad de ampliar el tratamiento antiviral hasta 90 días con vanciclovir⁴¹. La terapia antiviral puesta de forma empírica puede ser suspendida si la PCR del VHS es negativa tras las primeras 72 horas del inicio del cuadro en un paciente con escasa posibilidad de presentar encefalitis (ausencia de alteraciones de conciencia, neuroimagen sin hallazgos y menos de 5 leucocitos en LCR)⁴².

El uso de corticoides asociados a aciclovir IV, disminuye la inflamación cerebral y puede mejorar el pronóstico³⁹. En las encefalitis por VHH 6, el tratamiento con aciclovir es menos eficaz que el ganciclovir, y en casos de VHH 7 el antiviral de elección sería el foscarnet⁴³. El mecanismo de acción del aciclovir es doble: -inhibición competitiva de la DNA-polimerasa vírica; incorporación al DNA de replicación vírica, con lo que interrumpe la formación de la cadena de DNA. El fármaco es inactivo en células no infectadas y muy activo en las infectadas por VHS, inhibiendo solo a los virus en estado activo de replicación y no siendo activo frente a virus latentes; su uso no impide el diagnóstico serológico de encefalitis herpética. En casos

resistentes se debe ensayar con agentes como ganciclovir o foscarnet. En la encefalitis por varicela también está indicado el tratamiento con aciclovir, como fármaco de elección y como alternativa el ganciclovir IV; no obstante la encefalitis causada por este virus, la mayoría son postvaricela, originándose por inflamación de carácter autoinmune^{38, 44}. El aciclovir presenta una eliminación renal, por lo que es importante la hidratación abundante, para evitar la cristalización, evitando otras medicaciones que sean neurotóxicas⁴⁵.

En casos de encefalitis por CMV, se recomienda tratamiento con ganciclovir a dosis de 5 mg/ kg cada 12 horas vía IV, de 14 a 21 días^{46, 47}.

Los corticoides e inmunomoduladores han sido utilizados en la encefalomiелitis aguda diseminada: los corticoides a dosis elevadas e inmunoglobulinas hiperinmunes muestran resultados diversos en el tratamiento de encefalitis aguda. La plasmaféresis estaría indicada en casos refractarios. En las encefalitis por enterovirus no existen recomendaciones de tratamiento con inmunoglobulinas IV, si bien se ha comprobado que este tratamiento puede ser útil en casos complicados diagnosticados mediante PCR; esto se debe a que la barrera humoral es fundamental en la defensa frente a este virus. Su beneficio va a ser mayor en pacientes con inmunodeficiencia humoral, y en neonatos, que aún no tienen anticuerpos específicos. No se encuentra todavía recomendado en las guías de tratamiento de encefalitis por enterovirus⁴⁸⁻⁵¹.

Pronóstico

Resulta muy difícil establecer un pronóstico global de las encefalitis víricas, ya que la evolución es muy variable en relación con factores dependientes tanto del virus como del huésped. Entre los factores relacionados con un mal pronóstico, se encuentran: puntuación baja en la escala de Glasgow, fallo en las respuestas oculocefálicas y evidencia de infección vírica en los estudios de laboratorio⁵². Es muy importante para el pronóstico, la afectación del nivel de conciencia, siendo peor cuanto más deprimida está la conciencia^{53, 54}. El hallazgo de una hiperperfusión focal unilateral en el SPECT es indicadora de una inflamación grave del tejido cerebral y predice un mal pronóstico⁵⁵. En cuanto al tratamiento, el aciclovir IV es el único fármaco que ha demostrado eficacia para mejorar el pronóstico en las encefalitis víricas por Herpes, y con frecuencia se inicia de forma empírica en este tipo de cuadros. En ausencia de tratamiento, la encefalitis presenta una mortalidad que llega hasta el 70%, con una minoría de pacientes que vuelven a su función neurológica normal⁴². El tratamiento con aciclovir disminuye la mortalidad hasta un 10%³⁹. Es fundamental la instauración precoz del tratamiento, ante la sospecha diagnóstica de encefalitis vírica.

Los factores que influyen en el pronóstico una vez instaurado el tratamiento con aciclovir son;

- Edad: mejor pronóstico a edades más tempranas
- Nivel de conciencia en el momento de la presentación clínica: si presenta un Glasgow menor de 6, el pronóstico es peor
- Tiempo transcurrido desde el inicio del cuadro hasta la instauración del tratamiento antiviral; peor pronóstico si se inicia después de 4 días del comienzo de los síntomas
- Carga viral: el pronóstico es peor si la PCR cuantitativa en LCR es mayor
- Alteración en el EEG o RM cerebral, empeoran el pronóstico

Complicaciones y secuelas

Aproximadamente el 10% de los niños ingresados por encefalitis puede presentar complicaciones como: crisis convulsiva, aumento de la presión intracraneal y cuadro de confusión y de obnubilación. Algunos pacientes, sobre todo los que presentan una encefalitis por enterovirus pueden presentar episodios de confusión, alteración del nivel de conciencia, incluso coma. En las encefalitis post-varicela pueden presentar ataxia cerebelosa. En las encefalitis por VHS aun con tratamiento adecuado, la morbi-mortalidad oscila en un 50%, en los casos no tratados llega hasta un 70%.

Algunos pacientes presentan un cuadro de fatiga, irritabilidad, disminución de la capacidad de concentración, dolores musculares o incoordinación que persisten varias semanas tras la fase aguda de la enfermedad. En las encefalitis por enterovirus, el paciente puede desarrollar en los primeros meses alteraciones en el área del lenguaje; es necesario la evolución de estos niños a la edad de 3 y 6 años. Los niños afectados por VHS que sobreviven generalmente sufren secuelas neurológicas permanentes. El seguimiento del paciente tras una encefalitis debe realizarse durante 6 meses o un año, vía ambulatoria, realizando control de pruebas de neuroimagen (RNM, TAC), EEG, incluso psicológicas.

Medidas preventivas

Dado el gran número de agentes virales que pueden producir el cuadro de encefalitis viral, la única medida de prevención disponible es la aplicación de vacunas; sin embargo, no existen vacunas disponibles para todos los patógenos virales potencialmente capaces de producir el cuadro. La inmunización universal contra patógenos virales como: polio, sarampión, paperas, rubéola, varicela, rabia, y contra influenza A y B es la única medida importante para el control y prevención de estas infecciones que involucran al SNC⁵⁶⁻⁵⁸. De igual forma, la vacunación

correcta a animales transmisores de la rabia es una medida importante en su diseminación al humano⁵⁹⁻⁶⁰.

En conclusión, la encefalitis es una manifestación poco frecuente de las infecciones virales comunes, sin embargo constituye un cuadro clínico grave, que requiere atención médica urgente. Todo ello crea gran ansiedad en la familia, debido a la gravedad que conlleva y que puede llevar incluso al coma y la muerte. Muchos virus pueden producir signos y síntomas de compromiso del sistema nervioso central (SNC). La encefalitis es un proceso inflamatorio del SNC, asociada a un cuadro clínico de disfunción neurológica debidas a múltiples agentes etiológicos. Actualmente la incidencia ha disminuido debido a la vacunación infantil sistemática frente a sarampión, rubéola, parotiditis y polio. El mejor control sanitario y medioambiental de los vectores trasmisores de agentes implicados, también ha hecho disminuir su incidencia. Las manifestaciones clínicas son la base del diagnóstico; consisten en alteraciones de la función cerebral, cursando con alteraciones de comportamiento o déficits motores; la alteración del nivel de conciencia es el síntoma principal que nos hace sospechar y realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades. Es fundamental un diagnóstico y la instauración precoz de tratamiento, sobre todo en casos como la encefalitis por VHS, donde existe un tratamiento de elección que es el Aciclovir IV, y que mejora el pronóstico de la encefalitis. Las técnicas de reacción en cadena de polimerasa (PCR) en LCR, son de elección para realizar el diagnóstico etiológico de las encefalitis (alta sensibilidad mayor del 95 % y especificidad del 100%). La RNM es la prueba de imagen de elección para el estudio de infecciones del SNC; el TAC craneal puede ser normal en los momentos iniciales del cuadro. El EEG suele manifestar alteraciones con descargas localizadas o difusas sobre un trazado de base lento, que suelen preceder a las lesiones que aparecen en la RM y TAC; tiene una sensibilidad del 60-100%.

Es muy difícil establecer un pronóstico global, dado que la evolución es muy variable según el tipo de virus y del paciente. Un importante factor pronóstico es el grado de afectación del nivel de conciencia.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar.

Bibliografía

1. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 303-27.
2. Jonhson RT. Acute encephalitis. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 219-24.
3. Whitley RJ. Viral encephalitis. *N Engl J Med* 1990; 323: 24-8.
4. Koskiniemi M, Korppi M, Mustonen K, et al. Epidemiology of encephalitis in children: a prospective multicentre study. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 541-5.
5. Beghi E, Nicolosi A, Kurland LT, Mulder DW, Hauser WA, Shuster L. Encephalitis and aseptic meningitis, Olmsted county, Minnesota, 1950-1981: I Epidemiology. *Ann Neurol* 1984; 16: 283-94.
6. Koskiniemi M, Vaheri A. Effect of measles, mumps, rubella vaccination on pattern of encephalitis in children. *Lancet* 1989; 1: 31-4.
7. Cherry JD, Shields WD, Bronstein DE. Encephalitis and meningoencephalitis. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6th ed, Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL (eds), Saunders, Philadelphia 2009. P 504.
8. Sarah S. Long. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. Third Edition, Elsevier, 2008.
9. González C. Encefalitis viral. *Rev Ped Elec* 2005; 3: 29-31.
10. Whitley RJ, Kimberlin DW, Roizman B. Herpes simplex viruses. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 541-53.
11. Rotbart H. Enteroviral infections of the central nervous system. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 971-81.
12. Haye E, Ó'Leary D. West Nile virus infection: A Pediatric perspective. *Pediatrics* 2004; 113: 1375-81
13. Petersen L, Marfin A, Gubler D. West Nile virus. *JAMA* 2003; 290: 524-8.
14. Natalia Casanova-Gracia, Cristina Banzo-Arguis, Pedro Sanz-Asín, et al. Encefalitis asociada a anticuerpos antirreceptor de NMDA: descripción de dos casos en población infantojuvenil. *Rev Neurol* 2012; 54: 475-8.
15. Florance NR, Davis RL, Lam C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 2009; 66: 11-8.
16. Biancheri R, Pessagno A, Baglietto MG, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate-receptor encephalitis in a four-year-old girl. *J Pediatr* 2010; 156: 332-4.
17. Tardieu M. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a new entity? *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: 407-12.
18. Wandinger KP, Saschenbrecker S, Stoecker W, Dalmau J. Anti-NMDA-receptor encephalitis: a severe, multistage, treatable disorder presenting with psychosis. *J Neuroimmunol* 2011; 231: 86-91.
19. Greiner H, Leach JL, Lee KH, Krueger DA. Anti-NMDA receptor encephalitis presenting with imaging findings and clinical features mimicking Rasmussen syndrome. *Seizure* 2011; 20: 266-70.
20. Iyer A, McTague A, Curran A, Inbasagaran A, Vincent A, Kneen R. VGKC-complex antibody mediated encephalitis presenting with psychiatric features and neuroleptic malignant syndrome - further expanding the phenotype. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54: 575-6.
21. Suleiman J, Brenner T, Gill D, et al. Immune-mediated steroid-responsive epileptic spasms and epileptic encephalopathy associated with VGKC-complex antibodies. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53: 1058-60.
22. Chaudhuri A, Kennedy PGE. Diagnosis and treatment of viral encephalitis. *Postgrad Med J* 2002; 78: 575-83.
23. Domingues RB, Fink MC, Tsanaclis AMC, et al. Diagnosis of herpes simplex encephalitis by magnetic resonance imaging and polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *J Neurol Sci* 1998; 157:148-53.
24. Hemachudha T, Wacharapluesadee S. Antemortem diagnosis of human rabies. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1085-6.
25. Nagaraj T, Vasanth JP, Desai A, et al. Ante mortem diagnosis of human rabies using saliva samples: comparison of real time and conventional RT-PCR techniques. *J Clin Virol* 2006; 36:17-23.
26. Everett ED, Evans KA, Henry RB, et al. Human ehrlichiosis in adults after tick exposure: diagnosis using polymerase chain reaction. *Ann Intern Med* 1994; 120:730-5.

27. Horowitz HW, Agüero-Rosenfeld ME, McKenna DF, et al. The clinical and laboratory spectrum of culture proven human granulocytic ehrlichiosis: comparison with culture negative cases. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1314-7.
28. Hansmann Y, DeMartino S, Piemont Y, et al. Diagnosis of cat scratch disease with detection of *Bartonella henselae* by PCR: a study of patients with lymph node enlargement. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 3800-6.
29. Kimberlin DEW, Lakeman FD, Arvin AM, et al. Application of the polymerase chain reaction to the diagnosis and management of neonatal herpes simplex virus disease. *J Infect Dis* 1996; 174: 1162-7.
30. Bitnun A, Ford-Jones EL, Petric M, et al. Acute childhood encephalitis and *Mycoplasma pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1674-84.
31. Christie LJ, Honarmand S, Talkington DF, et al. Pediatric encephalitis: what is the role of *Mycoplasma pneumoniae*? *Pediatrics* 2007; 120: 305-13.
32. Whitley RJ, Tilles J, Linneman C, et al. Herpes simplex encephalitis: clinical assessment. *JAMA* 1982; 247: 317-20.
33. Palencia R. Encefalitis agudas en la infancia. *Bol Pediatr* 1988; Supl I: 117-21.
34. Palencia R. Infecciones neurológicas en pediatría. *Bol Pediatr*; 40:115-26.
35. Banfi AP. Encefalitis: ¿cuáles y cómo tratar? *Rev Child Infect* 2003; 20: 28-33.
36. Sluzewski W, Ponsot G. Encéphalites aiguës. En: Arthuis M, Ponsot G, Pinsard N (eds). *Neurologie Pédiatrique*. París: Flammarion; 1990. p 270-81.
37. De Tiege X, Rozemberg F, Des Portes V, et al. Herpes simplex encephalitis relapses in children: differentiation of two neurologic entities. *Neurology* 2003; 61: 241-3.
38. Benson PC, Swadron SP. Empiric acyclovir is infrequently initiated in the emergency department to patients ultimately diagnosed with encephalitis. *Ann Emerg Med* 2006; 47: 100-5.
39. De Tiège X, Rozenberg R, Héron B. The spectrum of herpes simplex encephalitis in children. *Eur J Paediatr Neurol* 2008; 12: 72-81.
40. Elbers JM, Bitnun A, Richardson SE, et al. A 12 year prospective study of childhood herpes simplex encephalitis: is there a broader spectrum of disease? *Pediatrics* 2007; 2: 120-5.
41. Kimberlin D. Herpes Simplex Virus, Meningitis and encephalitis in neonates. *Herpes* 2004; 11 Suppl 2: 65A-76A.
42. Tyler KL. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *Herpes* 2004; 11 Suppl 2: 57A-64A.
43. Russell CD. Acute disseminated encephalomyelitis. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003; 14: 90-5.
44. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF. The safety and efficacy of highdose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics* 2001; 108: 230-8.
45. 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.
46. Willoughby RE. Encephalitis, meningoencephalitis 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.
47. Whitley RJ. Viral infections of the central nervous system. En: Gersho AA, Hotez PJ, Katz SL, eds. *Krugman's Infectious Diseases of Children*. 11th edition. Philadelphia, Pennsylvania: Mosby; 2004, p 855-78.
48. Bennetto L, Scolding N. Inflammatory/ postinfectious encephalomyelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 22-8.
49. 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: 18-24.
50. 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: 134-5.
51. 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.
52. Klein SK, Horn DL, Anderson MR, Latrizza AT, Toltzis P. Predictive factors of shorterm neurologic outcome in children with encephalitis. *Pediatr Neurol* 1994; 11: 308-12.
53. Marton R, Gotlieb-Steimatsky T, Klein C, Arlazorofy A. Acute herpes simplex encephalitis: clinical assessment and prognostic data. *Acta Neurol Scand* 1996; 93: 149-55.
54. Sivertsen B, Christensen PB. Acute encephalitis. *Acta Neurol Scand* 1996; 93: 156-9.
55. Launes J, Sirén J, Valanne L, et al. Unilateral hyperperfusion in brain-perfusion SPECT predicts poor prognosis in acute encephalitis. *Neurology* 1997; 48: 1347-51.
56. Hernández González N, F del Castillo M. Encefalitis por virus de la gripe serotipo A. *An Pediatr* 2003; 58: 397-8.
57. Togashi T, Matsuzono Y, Narita M. Epidemiology of influenza-associated encephalitis-encephalopathy in Hokkaido, the northernmost island of Japan. *Pediatric Int* 2000; 42: 192-6.
58. Koskiniemi M, Randalaiho T. Infections of the central nervous system of suspected viral origin: a collaborative study from Finland. *J Neuroviral* 2001; 7: 400-8.
59. Bale JE. Viral encephalitis. *Med Clin North Am* 1993; 77: 25-42.
60. Ross KL. Pearls and pitfalls in the management of central nervous system infectious diseases. *Semin Neurol* 1998; 18: 185-96.