

MENINGOENCEFALITIS VIRALES

Generalidades

Las infecciones virales del sistema nervioso central (SNC) son un problema importante de salud. Aun considerando que la mayoría de los casos son leves y autolimitados; por ser enfermedades transmisibles, con potencial epidémico y morbimortalidad, tienen gran repercusión social y son una emergencia médica. (1)

Etiología

La lista de virus que afectan el SNC es muy amplia. La neuroinvasividad, neurotropismo y neurovirulencia son características virales que determinan su patogenicidad, y dependiendo de las células que infectan serán sus presentaciones clínico patológicas. (2) (Tabla 1)

Meningitis virales

- Los enterovirus no poliomiélicos (EV) son causales del 86% en población general y hasta el 60% en menores de 3 años, entre ellos, *Coxsackie* y *ECHO* son los más frecuentes.
- Virus herpes: herpes simple (VHS), Epstein-Barr, citomegalovirus y varicela zóster.
- Virus respiratorios: adenovirus, influenza, rinovirus, parotiditis.
- Arbovirus

Encefalitis: Se desconoce la causa en la mitad de estos casos. De aquellos con etiología conocida, el 20 - 50% son virales:

- VHS (50 al 75%)
- Varicela-zoster
- EV
- Arbovirus: encefalitis equina del oeste (EEO), virus encefalitis San Luis (VESL) y virus del Nilo occidental (VNO) son los más frecuentes en nuestro país (2).

Las vías de diseminación pueden ser neural (VHS, rabia), a través del bulbo olfatorio (VHS) y vía hematológica (EV, citomegalovirus, parotiditis, adenovirus, arbovirus).

Los EV y virus herpes se transmiten entre humanos por contacto directo o vía fecal-oral. Los arbovirus son zoonosis transmitidas por picadura de artrópodos (mosquitos o garrapatas).(3)

Tabla 1: Virus causantes de meningoencefalitis, manifestaciones y afectación del SNC

Agentes etiológicos frecuentes. Epidemiología	Manifestaciones sistémicas	Manifestaciones neurológicas típicas	Área del SNC típicamente afectada
Enterovirus: ECHO, Coxsackie *niños, verano-otoño	Conjuntivitis, faringitis, exantema, enfermedad mano- pie-boca,pleurodinia, miopericarditis	Síndrome meníngeo parálisis flácida	Mesencéfalo, romboencéfalo y médula espinal
Virus Herpes Simple *todas las edades, no estacional	Vesículas mucocutáneas	Convulsiones, alteración del lenguaje, alucinaciones olfatorias. Afectación de pares craneales	Lóbulos temporales y frontal inferior. Sistema límbico e hipotálamo
Arbovirus Alfavirus: EEO Flavivirus: VESL y VNO *adultos, verano-otoño	Pródromo: síndrome febril inespecífico	Desde cuadro asintomáticos a signos meníngeos y neurológicos y muerte.	Núcleo caudado, putamen, ganglios basales, sustancia negra, tronco cerebral, cerebelo y médula espinal.

Epidemiología

La incidencia depende de la época del año, población en estudio, programas de vacunación y exposición a reservorios animales o vectores.

En 2021 se notificaron 375 casos de encefalitis, meningitis y meningoencefalitis en la provincia de Córdoba. El 93,3% virales, 3,5% bacteriana y 3,2% sin especificar. (4)

Tabla N°2: Meningitis, Meningoencefalitis y Encefalitis según Etiología. Provincia de Córdoba. Periodo 2016-2021*

Etiología	2016		2017		2018		2019		2020		2021	
	FA	FR	FA	FR	FA	FR	FA	FR	FA	FR	FA	FR
Bacteriana	52	11,9	64	11,5	46	6,9	47	7,6	19	7,9	13	3,5
Viral	384	87,9	482	86,5	621	92,7	567	92,1	216	89,3	350	93,3
Otro Germen	1	0,2	4	0,7	3	0,4	2	0,3	2	0,8	0	0,0
Sin Especificar etiología	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	5	2,0	12	3,2
Totales	437	100,0	557	100,0	670	100,0	616	100,0	242	100,0	375	100,0

Fuente: Área de Epidemiología. Ministerio de Salud de la provincia de Córdoba. Año 2021*

Respecto a los Arbovirus, *VESL* fue reconocido en Argentina desde 1963, siendo el brote más grande el de la provincia de Córdoba en 2005, con 47 casos; 45 hospitalizados y 9 de ellos fatales. En 2009, estudios ecológicos identificaron al principal mosquito vector *Culex quinquefasciatus*, y a los hospedadores urbanos y periurbanos las palomas Torcazas, como integrantes del ciclo de transmisión en Córdoba. Además, estudios serológicos realizados en población humana, indicaron una actividad endémica y extendida en toda la ciudad. Por su parte, *VNO* se introdujo y expandió rápidamente desde 1999 en EE.UU. y por su expansión hacia el sur, se esperaba en nuestro país. En Córdoba se detectó el virus en aves silvestres en 2004 y en 2010 la enfermedad en un equino de Vicuña Mackenna, al sur de la provincia. Se diagnosticaron serológicamente casos humanos en Argentina, sin alcanzar impacto epidemiológico actualmente. (2, 5, 6)

Componente clínico:

Desde un punto de vista asistencial es importante distinguir meningitis de encefalitis viral, ya que su etiología y tratamiento son diferentes. En ocasiones ocurren cuadros solapados con afectación simultánea de meninges y parénquima cerebral (meningoencefalitis).

Clasificación

- Casos asintomáticos.
- Casos leves: cefalea febril.
- Casos graves: comienzo brusco, cefalea, fiebre alta, signos meníngeos, estupor, desorientación, coma, temblores, convulsiones ocasionales.

Criterios diagnósticos

Presentación clínica

Mientras que en la meningitis el paciente se mantiene alerta, en las encefalitis predomina el síndrome confusional desde el inicio del cuadro clínico.

Meningitis viral: Inicio abrupto de fiebre, cefalea, vómitos, rigidez de nuca y fotofobia acompañado o no de:

- mialgias, anorexia o malestar general.
- manifestaciones digestivas: náuseas, vómitos, dolor abdominal o diarrea.
- pleurodinia, pericarditis o exantemas.

Encefalitis viral: enfermedad febril aguda acompañada de:

- disminución del nivel de conciencia (incluso coma)
- letargia, alteraciones de la personalidad (confusión, agitación, alucinaciones)
- convulsiones y focalidad neurológica: debilidad, parálisis de pares craneales, ataxia, afasia, movimientos involuntarios.

El *VHS* es la causa más frecuente de encefalitis viral grave en nuestro entorno. Su comienzo suele ser agudo y con gran alteración de la función cerebral. Se acompaña de fiebre, cefalea y síntomas focales característicos de afectación del lóbulo temporal. Las manifestaciones clínicas de las *encefalitis por arbovirus*, se caracterizan por una fase prodrómica con fiebre, mialgias, artralgias, molestias digestivas o respiratorias, seguida de la fase de encefalitis, que en los casos graves ocasionan paresias, convulsiones, signos de hipertensión intracraneal y coma. (7, 8, 9)

El *diagnóstico diferencial* se establece principalmente con infecciones del SNC por otros microorganismos, encefalitis de causa autoinmune y otras encefalopatías.

El *pronóstico* es variable en función del área afectada y el virus responsable.

Estudios complementarios

Frente a un paciente con sospecha de meningoencefalitis viral es fundamental descartar un origen bacteriano del cuadro clínico por lo que las pruebas diagnósticas deben realizarse de inmediato.

Estudios por imágenes: generalmente la tomografía axial computada (TAC) o resonancia magnética nuclear (RMN) no muestran imágenes patológicas. La TAC puede realizarse antes de la punción lumbar (PL) para descartar lesiones cerebrales ocupantes de espacio. *¿Cuándo está indicado realizar TAC antes de la PL? (10) :*

1. Depresión de conciencia (Escala Glasgow<13)
2. Presencia de signos neurológicos focales
3. Posturas anormales
4. Papiledema
5. Bradicardia con HTA
6. Inmunocompromiso
7. Alteraciones de la coagulación
8. Infección en el sitio de punción
9. Presencia de convulsiones
10. Movimientos oculares anormales

Si no existen contraindicaciones debe realizarse de inmediato una PL con estudio físico químico, coloración de Gram y cultivo del líquido cefalorraquídeo (LCR). Además debe reservarse LCR para estudios posteriores de biología molecular.

Los siguientes hallazgos del LCR son sugestivos de meningoencefalitis viral:

- A. LCR claro
- B. Aumento de las células (leucocitos), usualmente menos de 250 mm³ con predominio linfocitario, aunque en infecciones precoces inicialmente puede haber incremento de neutrófilos, que luego se desvían a linfocitos.¹¹
- C. Elevación de la concentración de proteínas, habitualmente menos de 150 mgrs/dL
- D. La glucorraquia generalmente es normal, aunque puede observarse disminución de la misma en casos de Encefalitis Herpética
- E. En una punción no traumática no se encuentran hematíes de manera habitual, su presencia sugiere encefalitis por Virus Herpes Simplex 1.¹²

Estos hallazgos son claramente diferentes a los encontrados en infecciones bacterianas los cuales incluyen aumento de la celularidad a predominio de polimorfonucleares neutrófilos (>2000 mm³), una alta concentración de proteínas (> 200 mg/dL) y usualmente hipoglucorraquia.

Además de estos estudios básicos del LCR, deben considerarse PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) para VHS, Virus Varicela Zoster y EV.

La realización de estudios serológicos para arbovirus deben realizarse en todos los casos de sospecha de meningoencefalitis vírica ya que la positividad de la IgM, en caso de VESL o de EEO, sugieren fuertemente el diagnóstico.

Es obligatorio solicitar test de VIH a todos los pacientes que están cursando un cuadro de meningoencefalitis ya que su positividad obliga a realizar múltiples diagnósticos diferenciales y la solicitud de estudios complementarios específicos (serología toxoplasmosis, PCR LCR toxoplasmosis, VDRL LCR, coloración tinta china y Ag *Cryptococcus neoformans* LCR, PCR TBC y cultivo MTB LCR, PCR VEB y CMV LCR).

En el caso de la RMN la existencia de lesiones localizadas puede hacer sospechar algunas etiologías:

- A. El compromiso temporal es fuertemente sugestivo de Encefalitis Herpética, aunque no patognomónico, porque otros virus pueden ocasionar lesiones similares (VEB, VVZ, Herpes 6)
- B. El compromiso del tálamo o los ganglios basales puede observarse en la encefalitis causada por virus respiratorios o arbovirus.
- C. Pueden observarse lesiones multifocales de la sustancia blanca supratentorial en la encefalitis postinfecciosa.

Electroencefalograma: es usualmente anormal en las encefalitis agudas. La focalidad en el lóbulo temporal es sugestiva de encefalitis por VHS.

Dentro de los diagnósticos diferenciales el más importante a tener en cuenta es de la Encefalitis Herpética debido a que la mortalidad asociada a este cuadro es muy elevada si no se realiza tratamiento etiológico urgente. Debe considerarse cuando exista compromiso focalizado en lóbulos temporales sospechado por la clínica o en las imágenes. El diagnóstico requiere de la realización de PCR VHS del LCR.

Componente terapéutico

No existen tratamientos específicos para la mayoría de las infecciones virales del SNC, sin embargo, debemos tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- a) Frente a un paciente con presencia de encefalitis sin causa aparente debe iniciarse de inmediato tratamiento empírico con aciclovir, 10 mg/Kg cada 8 h, hasta disponer de los

resultados de los métodos complementarios. La terapia precoz es vital ya que se asocia con disminución de la morbimortalidad. (13)

b) Si se confirma el diagnóstico de Encefalitis Herpética, el aciclovir debe mantenerse de 14 a 21 días. Los tratamientos más cortos se asocian con recaídas. (14, 15, 16)

c) No está demostrado ningún beneficio con el uso de esteroides en meningoencefalitis virales con lo cual no se sugiere su utilización. (17)

d) Deben monitorizarse la aparición de signos o síntomas compatibles con aumento de la presión intracraneal (cefalea intensa, vómitos, depresión de conciencia, bradicardia) ya que este cuadro se asocia a mayor morbimortalidad y requiere de manejo especializado en una unidad de cuidados críticos. (18)

Niveles de atención

Debido a la gravedad potencial y a los desafíos diagnósticos que plantean las infecciones del SNC estos cuadros deben ser asistidos en centros que dispongan de una Unidad de Cuidados Críticos, o posibilidad de derivación rápida, en caso de ser necesario, laboratorio de microbiología, y capacidad de realizar estudios de diagnóstico por imágenes.

Los estudios específicos, serologías y Biología Molecular del LCR para diferentes agentes etiológicos, se derivarán al nivel central para su procesamiento.

Diagnóstico microbiológico

Las muestras de LCR destinadas a estudios moleculares deberán conservarse refrigeradas desde su obtención y hasta ser procesadas. No es necesaria la incorporación de conservantes.

Existen plataformas de PCR individuales para cada agente viral y sistemas de diagnóstico sindrómico de meningitis/encefalitis que detectan en simultáneo la presencia de múltiples virus, bacterias y levaduras como Biofire Filmarray. La elección de la prueba adecuada dependerá de la sospecha diagnóstica.

Medidas de prevención y bioseguridad

Las medidas de prevención más importantes son las de higiene respiratoria, aislamiento de casos sintomáticos y la vacunación en casos específicos.

Referencias

1. Domínguez-Gil M, et al. Virología: diagnóstico sindrómico de meningitis y encefalitis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2020;38(1):19-23.
2. Spinsanti L, Vergara Cid C. Relevancia en salud pública de Flavivirus neurotrópicos concurrentes endémicos y emergentes en Córdoba. *Bol Asoc Argent Microbiol*.198 (2012):7-9. Boucher A, Herrmann JL, et al. Epidemiology of infectious encephalitis causes in 2016. *Med Mal Infect*. 2017; 47: 221-35.
3. Venkatesan A, Tunkel AR, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis*. 2013 Oct;57(8):1114-28.
4. Ainette M. Vigilancia Epidemiológica de Encefalitis, Meningoencefalitis y Meningitis. Área Epidemiología. Ministerio de Salud. Provincia de Córdoba. 2021.
5. Spinsanti L.I, Díaz L.A, et al. Human outbreak of St. Louis encephalitis detected in Argentina, 2005 *J Clin Virol*., 42 (2008), pp. 27-33
6. Spinsanti L, Diaz L, Contigiani M. Eco-epidemiología del virus encefalitis st. louis en Córdoba, Argentina. *Revista de la facultad de Ciencias Médicas* 2009; 66(1): 52-59.
7. García-Moncó J.C. Encefalitis agudas. *Neurología* (25) 2010:11-17
8. Kenneth L. Acute Viral Encephalitis. *N Engl J Med* 2018;379:557-66.
9. Kumar R. Aseptic meningitis: diagnosis and management. *Indian J Pediatr*. 2005 Jan;72(1):57-63.
10. Management of suspected viral encephalitis in adults- Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2011.11.014>
11. Feigin RD, Shackelford PG. Value of repeat lumbar puncture in the differential diagnosis of meningitis. *N Engl J Med* 1973; 289:571.
12. Whitley RJ, Cobbs CG, Alford CA Jr, et al. Diseases that mimic herpes simplex encephalitis. Diagnosis, presentation, and outcome. NIAD Collaborative Antiviral Study Group. *JAMA* 1989; 262:234.
13. 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.
14. VanLandingham KE, Marsteller HB, Ross GW, Hayden FG. Relapse of herpes simplex encephalitis after conventional acyclovir therapy. *JAMA* 1988; 259:1051.

15. Valencia I, Miles DK, Melvin J, et al. Relapse of herpes encephalitis after acyclovir therapy: report of two new cases and review of the literature. *Neuropediatrics* 2004; 35:371.
16. De Tiège X, Rozenberg F, Des Portes V, et al. Herpes simplex encephalitis relapses in children: differentiation of two neurologic entities. *Neurology* 2003; 61:241.
17. Kamei S, Sekizawa T, Shiota H, et al. Evaluation of combination therapy using aciclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:1544.
18. Kumar G, Kalita J, Misra UK. Raised intracranial pressure in acute viral encephalitis. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111:399.