



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 1

Neiva, enero de 2022

Señores
CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN
UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
Ciudad

El (Los) suscrito(s):

Marly Rocío Martínez Meneses, con C.C. No. 1075218482, Autor(es) de la tesis y/o trabajo titulado Epidemiología de las Encefalitis infecciosas en pacientes menores de 18 años, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, en el periodo comprendido entre 1 de enero de 2017 y 31 de diciembre de 2019 presentado y aprobado en el año 2022 como requisito para optar al título de Especialista en Pediatría;

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que, con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales “open access” y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que, de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, “Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores”, los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

MARLY MARTINEZ

Firma: _____

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.

	UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA					
	GESTIÓN DE BIBLIOTECAS					
DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO						
CÓDIGO	AP-BIB-FO-07	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PÁGINA 1 de 4

TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO: Epidemiología de las Encefalitis infecciosas en pacientes menores de 18 años, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, en el periodo comprendido entre 1 de enero de 2017 y 31 de diciembre de 2019

AUTOR O AUTORES:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Martínez Meneses	Marly Rocío

DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre

ASESOR (ES):

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Romero	Andrés Felipe
Salgado	Doris Martha
Cuellar Cuenca	Katushka

PARA OPTAR AL TÍTULO DE: Especialista en Pediatría

FACULTAD: Salud

PROGRAMA O POSGRADO: Especialización en Pediatría

CIUDAD: Neiva **AÑO DE PRESENTACIÓN:** 2022 **NÚMERO DE PÁGINAS:** 50

TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):

Diagramas___ Fotografías___ Grabaciones en discos___ Ilustraciones en general___
 Grabados___ Láminas___ Litografías___ Mapas___ Música impresa___ Planos___
 Retratos___ Sin ilustraciones___ Tablas o Cuadros_ X

SOFTWARE requerido y/o especializado para la lectura del documento:

MATERIAL ANEXO:

PREMIO O DISTINCIÓN (En caso de ser LAUREADAS o Meritoria):

PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

Español	Inglés
1. Encefalitis viral	Viral encephalitis
2. Filmarray	Filmarray
3. Enterovirus	Enterovirus
4. Pediatría	Pediatrics
5. Hospital Universitario	Hernando Moncaleano
Hernando Moncaleano Perdomo	Perdomo University Hospital

RESUMEN DEL CONTENIDO: (Máximo 250 palabras)

Introducción. Encefalitis es la inflamación del parénquima cerebral asociado a disfunción neurológica. Las manifestaciones son inespecíficas y la identificación etiológica es elusiva. Los métodos de biología molecular identifican múltiples causas que varían de acuerdo a la región geográfica y estación climática. En Latinoamérica no hay estudios sobre incidencia y etiología, lo que incrementa morbilidad, exposición a antimicrobianos, costos y resistencia.



Objetivo. Caracterizar las encefalitis infecciosas en menores de 18 años en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, en cuanto a demografía, etiología y desenlaces.

Métodos. Estudio transversal, observacional descriptivo, analizando historias clínicas de menores de 18 años con encefalitis infecciosa, a quienes se les realizó panel meníngeo.

Resultados. Se incluyeron 94 casos; mediana de edad 34.5 meses; la mayoría sanos y procedentes de área urbana (84.04%). Los síntomas más frecuentes fueron fiebre (88.3%), gastrointestinales (45.74%), respiratorios (31.91%) y cefalea (26.59%). La manifestación neurológica más frecuente fue irritabilidad (77.66%). En líquido cefalorraquídeo la mediana de leucocitos fue 25.5 cel/mm³, neutrófilos 10 % y linfocitos 80 %. El porcentaje de demostración etiológica fue de 38.3%. Los virus fueron la causa más frecuente (enterovirus 61.29%, herpes tipo 6 19.35%). Las neuroimágenes en la mayoría de los casos fueron normales. Solo 21.28% contaban con electroencefalograma y fue anormal en 45% (actividad epiléptica focal, hallazgos de encefalopatía y relacionados con anticomiciales). El 47.87% recibió antibiótico y 27.66% antivirales, con mediana de duración de 10 y 14 días respectivamente. Los glucocorticoides se usaron en el 17.02%; La mortalidad de 1.06%.

Conclusiones. La encefalitis infecciosa aun representa un desafío diagnóstico dada la dificultad en el establecimiento de la etiología. Dentro de las causas identificadas, los virus representan la mayoría, y de estos los enterovirus y los herpes son las más frecuentes; sin embargo, cerca de la mitad de pacientes reciben antibiótico. A pesar de la baja mortalidad, la morbilidad aun es significativa, con estancia hospitalaria prolongada, requerimiento de cuidado intensivo en un cuarto de los pacientes.

ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

Introduction. Encephalitis is the inflammation of the brain parenchyma associated with neurological dysfunction. The manifestations are nonspecific and the etiological identification is elusive. Molecular biology methods identify multiple causes that differ according to geographic region and climatic season. In Latino America there are not studies on incidence and etiology, which increases morbidity and mortality, exposure to antimicrobials, costs and resistance.

Objective. To characterize infectious encephalitis on children under 18 years of age at the Hernando Moncaleano Perdomo University Hospital, in terms of demography, etiology and outcomes.

Methods. Cross-sectional, descriptive observational study, analyzing medical records of children under 18 years of age with infectious encephalitis, who underwent a meningeal panel.

Results. 94 cases were included; average age 34.5 months; the majority healthy and from urban areas (84.04%). The most frequent symptoms were fever (88.3%), gastrointestinal (45.74%), respiratory (31.91%) and headache (26.59%). The most frequent neurological manifestation was irritability (77.66%). In cerebrospinal fluid, the median leukocytes were 25.5 cells / mm³, neutrophils 10%, and lymphocytes 80%. the percentage of etiological



demonstration was 38.3%. Viruses were the most frequent cause and of these enteroviruses and herpes are the most frequent. Neuroimaging was normal in most cases. Only 21.28% had an electroencephalogram and it was abnormal in 45% (focal epileptic activity, encephalopathy and anticonvulsant-related findings). 47.87% received antibiotics and 27.66% antivirals, with an intermediate duration of 10 and 14 days respectively. Glucocorticoids were used in 17.02%; Mortality of 1.06%.

Conclusions. Infectious encephalitis represents a diagnostic challenge; in most cases it is not possible to establish etiology. Among the causes identified, viruses represent the majority (enterovirus, herpes 6 and herpes 1); however, about half of the patients receive antibiotics. Although of low mortality, the morbidity is still significant, with prolonged hospital stay, requiring intensive care in a room of the patients.

APROBACION DE LA TESIS

Nombre Presidente Jurado: *Nestor Daniel Ramirez B.*

Firma:

Nombre Jurado: *Gina maria Rivera TOVAR*

Firma: *Ginloberer.*

Nombre Jurado: *Leonel Jagela Perez*

Firma:

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENCEFALITIS INFECCIOSAS EN PACIENTES
MENORES DE 18 AÑOS, HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO
MONCALEANO PERDOMO DE NEIVA, EN EL PERIODO COMPRENDIDO
ENTRE 1 DE ENERO DE 2017 Y 31 DE DICIEMBRE DE 2019

MARLY ROCÍO MARTÍNEZ MENESES

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA
NEIVA, HUILA
2022

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENCEFALITIS INFECCIOSAS EN PACIENTES
MENORES DE 18 AÑOS, HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO
MONCALEANO PERDOMO DE NEIVA EN EL PERIODO COMPRENDIDO
ENTRE 1 DE ENERO DE 2017 Y 31 DE DICIEMBRE DE 2019

MARLY ROCÍO MARTÍNEZ MENESES

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Especialista en
Pediatria

Asesores Clínicos

ANDRÉS FELIPE ROMERO
Especialista en infectología pediátrica

DORIS MARTHA SALGADO
Especialista en infectología pediátrica

Asesor Epidemiológico

KATUSHKA CUELLAR CUENCA
Especialista en Pediatría y Epidemiología

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA
NEIVA, HUILA
2022

Nota de aceptación:

4.3 (Cuatro punto tres)



Firma del presidente del jurado



Firma de jurado



Firma del jurado

Neiva, enero del 2022.

DEDICATORIA

A mi familia por siempre creer en mí y apoyarme, a mi hijo por ser la manifestación más grande del amor de Dios en mi vida.

MARLY ROCÍO

AGRADECIMIENTOS

El autor expresa sus agradecimientos

Al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, por haberme permitido desarrollar este proyecto.

A los Doctores Doris Salgado de Panqueba y Andrés Felipe Romero, Especialistas en Pediatría e infectología pediátrica del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo - HUHMP, Asesores del trabajo de grado, por su acompañamiento.

A la Doctora Katushka Cuellar Cuenca, Especialista en Pediatría y Epidemiología por su apoyo en los aspectos metodológicos y en el análisis de los datos

CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCIÓN	13
1. JUSTIFICACIÓN	15
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
3. OBJETIVOS	18
3.1 OBJETIVO GENERAL	18
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
4. MARCO TEÓRICO	19
5. METODOLOGÍA	29
5.1 TIPO DE ESTUDIO	29
5.2 PERÍODO DE ESTUDIO	29
5.3 7.1 CRITERIO DE INCLUSIÓN	29
5.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	30
5.5 MUESTRA	30
5.6 VARIABLES	30
5.7 CONTROL DE SEGOS	31

		pág.
5.8	INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	32
5.9	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	32
6.	RESULTADOS	33
7.	DISCUSIÓN	41
8.	CONCLUSIONES	46
	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	47

LISTA DE TABLAS

		pág.
Tabla 1	Criterios diagnósticos para encefalitis	20
Tabla 2	Características sociodemográficas	34
Tabla 3	Variables clínicas	36
Tabla 4	Variables paraclínicas	38
Tabla 5	Resultado de panel molecular	39
Tabla 6	Variables de tratamiento	40

LISTA DE FIGURAS

	pág.
Figura 1 Descripción de los datos incluidos en el estudio	33

RESUMEN

Introducción. Encefalitis es la inflamación del parénquima cerebral asociado a disfunción neurológica. Las manifestaciones son inespecíficas y la identificación etiológica es elusiva. Los métodos de biología molecular identifican múltiples causas que varían de acuerdo a la región geográfica y estación climática. En Latinoamérica no hay estudios sobre incidencia y etiología, lo que incrementa morbilidad, exposición a antimicrobianos, costos y resistencia.

Objetivo. Caracterizar las encefalitis infecciosas en menores de 18 años en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, en cuanto a demografía, etiología y desenlaces.

Métodos. Estudio transversal, observacional descriptivo, analizando historias clínicas de menores de 18 años con encefalitis infecciosa, a quienes se les realizó panel meníngeo.

Resultados. Se incluyeron 94 casos; mediana de edad 34.5 meses; la mayoría sanos y procedentes de área urbana (84.04%). Los síntomas más frecuentes fueron fiebre (88.3%), gastrointestinales (45.74%), respiratorios (31.91%) y cefalea (26.59%). La manifestación neurológica más frecuente fue irritabilidad (77.66%). En líquido cefalorraquídeo la mediana de leucocitos fue 25.5 cel/mm³, neutrófilos 10 % y linfocitos 80 %. El porcentaje de demostración etiológica fue de 40.43%. Los virus fueron la causa más frecuente (enterovirus 61.29%, herpes tipo 6 19.35%). Las neuroimágenes en la mayoría de los casos fueron normales. Solo 21.28% contaban con electroencefalograma y fue anormal en 45% (actividad epiléptica focal, hallazgos de encefalopatía y relacionados con anticomiciales). El 47.87% recibió antibiótico y 27.66% antivirales, con mediana de duración de 10 y 14 días respectivamente. Los glucocorticoides se usaron en el 17.02%; La mortalidad de 1.06%.

Conclusiones. La encefalitis infecciosa aun representa un desafío diagnóstico dada la dificultad en el establecimiento de la etiología. Dentro de las causas identificadas, los virus representan la mayoría, y de estos los enterovirus y los herpes son las más frecuentes; sin embargo, cerca de la mitad de pacientes reciben antibiótico. A pesar de la baja mortalidad, la morbilidad aun es significativa, con estancia hospitalaria prolongada, requerimiento de cuidado intensivo en un cuarto de los pacientes.

Palabras claves. Encefalitis viral, filmarray, enterovirus, pediatría, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

SUMMARY

Introduction. Encephalitis is the inflammation of the brain parenchyma associated with neurological dysfunction. The manifestations are nonspecific and the etiological identification is elusive. Molecular biology methods identify multiple causes that differ according to geographic region and climatic season. In Latino America there are not studies on incidence and etiology, which increases morbidity and mortality, exposure to antimicrobials, costs and resistance.

Objective. To characterize infectious encephalitis on children under 18 years of age at the Hernando Moncaleano Perdomo University Hospital, in terms of demography, etiology and outcomes.

Methods. Cross-sectional, descriptive observational study, analyzing medical records of children under 18 years of age with infectious encephalitis, who underwent a meningeal panel.

Results. 94 cases were included; average age 34.5 months; the majority healthy and from urban areas (84.04%). The most frequent symptoms were fever (88.3%), gastrointestinal (45.74%), respiratory (31.91%) and headache (26.59%). The most frequent neurological manifestation was irritability (77.66%). In cerebrospinal fluid, the median leukocytes were 25.5 cells / mm³, neutrophils 10%, and lymphocytes 80%. the percentage of etiological demonstration was 40.43%. Viruses were the most frequent cause and of these enteroviruses and herpes are the most frequent. Neuroimaging was normal in most cases. Only 21.28% had an electroencephalogram and it was abnormal in 45% (focal epileptic activity, encephalopathy and anticonvulsant-related findings). 47.87% received antibiotics and 27.66% antivirals, with an intermediate duration of 10 and 14 days respectively. Glucocorticoids were used in 17.02%; Mortality of 1.06%.

Conclusions. Infectious encephalitis represents a diagnostic challenge; in most cases it is not possible to establish etiology. Among the causes identified, viruses represent the majority (enterovirus, herpes 6 and herpes 1); however, about half of the patients receive antibiotics. Although of low mortality, the morbidity is still significant, with prolonged hospital stay, requiring intensive care in a room of the patients.

Key words. Viral encephalitis, filmarray, enterovirus, pediatrics, Hernando Moncaleano Perdomo University Hospital.

INTRODUCCIÓN

Encefalitis se define como la inflamación del parénquima cerebral asociado con disfunción neurológica ⁽¹⁾. Las manifestaciones clínicas dependen de la etiología, aunque clásicamente los síntomas son inespecíficos y la identificación etiológica es elusiva. A nivel mundial, mediante métodos de biología molecular se han documentado múltiples causas de encefalitis, las cuales varían de acuerdo a la región geográfica y estación climática. En Latinoamérica la frecuencia de esta patología se desconoce y no hay hasta el momento estudios que describan la etiología de las encefalitis en esta región⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾.

Se considera de forma general, que la población pediátrica y los adultos mayores presentan con mayor frecuencia esta enfermedad, con una morbilidad que da cuenta de un 20% de secuelas neurológicas ⁽⁵⁾. Las dificultades en el diagnóstico están dadas por la falta de criterios estandarizados y la variedad de manifestaciones clínicas, las cuales son más inespecíficas en cuanto menor es la edad del paciente; además de las diferentes etiologías probables, la cual solo puede ser determinada con certeza en alrededor de la mitad de los casos ⁽⁶⁾; todo lo anterior contribuye al aumento de la morbilidad y la mortalidad.

Como se ha descrito anteriormente, la falta de datos precisos sobre la epidemiología de las encefalitis en pediatría es un factor determinante de la morbimortalidad; a nivel de Colombia el panorama no es diferente; se cuenta con reportes de casos y con estudios que describen ciertas características del evento ^{(7) (8) (9)}, pero no incluyen datos de la epidemiología local del departamento del Huila y la región sur colombiana. Teniendo en cuenta que el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva es una institución de referencia para los diferentes municipios del departamento como también para los departamentos vecinos, se considera que la realización del presente estudio puede aportar importantes datos de lo que sucede con las encefalitis infecciosas en la región.

Se recopilarán datos de los paciente menores de 18 años atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva durante los 3 años del periodo de estudio, con presentación clínica compatible con encefalitis, de acuerdo a los criterios planteados en el Consenso Internacional de encefalitis ⁽²⁾, a quienes se les tomó muestra de líquido cefalorraquídeo para estudio de biología molecular por medio de la técnica Film Array, para generar datos acerca de las etiología más frecuente, datos demográficos, clínicos y paraclínicos que permitan tener un panorama general de la enfermedad y en lo posible orientar la toma de decisiones con base en datos objetivos de lo que sucede a nivel local y de esta forma contribuir

a disminuir la incertidumbre para los prestadores de salud y la morbimortalidad de los pacientes afectados por esta entidad.

1. JUSTIFICACIÓN

En Colombia, no existe ningún sistema de vigilancia epidemiológica de las encefalitis de etiología infecciosa por lo tanto no conocemos su epidemiología en menores de 18 años, lo que genera incremento en morbilidad y mortalidad; además, de periodos prolongados de exposición a antimicrobianos y antivirales con eventos adversos secundarios al uso de estos medicamentos. Esta incertidumbre diagnóstica se asocia con gran morbimortalidad y genera gran ansiedad en los prestadores de servicios médicos y en los pacientes afectados y sus familias; además del aumento en costos y resistencia.

La presente propuesta es un estudio observacional descriptivo en el cual, mediante técnicas de biología molecular para amplificación de ácidos nucleicos, busca describir la epidemiología local del evento; además describir características clínicas de la encefalitis infecciosa en menores de 18 años atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, en el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2017 y el 31 de diciembre de 2019.

En un futuro, esta información nos permitirá identificar estrategias preventivas e iniciar un manejo empírico acertado para reducir la morbimortalidad asociada con esta patología.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La metodología clásicamente empleada para la identificación de microorganismos causantes de encefalitis son los métodos convencionales como citoquímico, Gram y cultivo de líquido cefalorraquídeo, y en raras ocasiones, biopsia de cerebro. Este último procedimiento, a pesar de ser el patrón de oro, no se realiza de forma rutinaria debido a su alta morbilidad. Sin embargo, la metodología usual tiene un rendimiento inadecuado, pues la principal etiología infecciosa causante de encefalitis son los virus y estos no se aíslan mediante los métodos convencionales dado el requerimiento de medios especiales para crecimiento viral *in-vitro*. Esto se traduce en una baja sensibilidad para la identificación etiológica. Dadas las limitaciones de los métodos diagnósticos descritos anteriormente, cobran importancia los métodos de biología molecular, entre ellos la identificación de múltiples patógenos por tecnología de PCR como el FilmArray, el cual ha sido comparado con los demás métodos, demostrando su validez ^(10,11).

La incertidumbre descrita para los métodos diagnósticos usados previamente, genera gran morbi-mortalidad, tratamientos inefectivos y exposición prolongada a antimicrobianos y antivirales de forma innecesaria, mayores costos y eventos adversos ⁽¹²⁾. Sin embargo, con el advenimiento de la biología molecular y el uso de paneles de amplificación de ácidos nucleicos que incluyen múltiples microorganismos en líquido cefalorraquídeo, se ha logrado mejorar el rendimiento diagnóstico de las pruebas, permitiendo análisis más rápidos, con adecuada sensibilidad y especificidad. A nivel mundial, estos métodos han permitido la identificación etiológica de las encefalitis hasta en un 60% de los casos, permitiendo describir la frecuencia de detección de cada uno de los microorganismos, identificando posibles factores de riesgo y variantes en la presentación clínica. Llama la atención, que la epidemiología reportada a nivel mundial no es uniforme, haciendo que cada país deba conocer su propia epidemiología y con base en esto establecer algoritmos diagnósticos y de tratamiento ⁽¹¹⁾.

En América Latina y en Colombia, desconocemos la etiología de la encefalitis infecciosa en nuestra población lo que genera incremento en morbilidad y mortalidad, además de periodos prolongados de exposición a antimicrobianos y antivirales con eventos adversos secundarios. Esto conlleva a incremento en los costos económicos y humanos, como también en la resistencia de los diferentes microorganismos. ⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la etiología de las encefalitis infecciosas del paciente pediátrico en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva?

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Caracterizar las encefalitis de etiología infecciosa en pacientes menores de 18 años quienes consultan al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes menores de 18 años con encefalitis infecciosa.

Determinar la frecuencia de las diferentes etiologías de encefalitis infecciosa en los pacientes menores de 18 años en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, con base en los reportes del método de identificación de múltiples patógenos por tecnología de PCR (FilmArray).

Determinar los desenlaces asociados a encefalitis infecciosa en pacientes menores de 18 años en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

4. MARCO TEÓRICO

Encefalitis se define como la inflamación del parénquima cerebral asociado con disfunción neurológica. En niños, este es un síndrome potencialmente devastador cuya patogénesis frecuentemente ocurre por una mezcla de efecto citopático viral y una respuesta inmune inflamatoria infecciosa o post infecciosa ⁽¹⁾.

Las manifestaciones clínicas son variables, dependen de la etiología, aunque clásicamente los síntomas son inespecíficos, de inicio agudo y precedido de un cuadro febril. Puede presentarse de forma rápidamente letal o bien como proceso leve. Los niños presentan síntomas similares a gripe, seguido de cefalea severa, náusea, vómito y alteración del estado de conciencia. Pueden tener además meningismo, convulsiones o signos de focalización en el examen neurológico⁽⁶⁾. Se describe la tríada clásica: fiebre, cefalea frontal y alteraciones de la conciencia; dicho compromiso del estado de conciencia puede ser muy variado, desde desorientación, trastorno confusional, trastorno de conducta y del lenguaje, hasta estupor y coma, así como signos de focalización como hemiparesia, disartria, compromiso de pares craneales o signos de hipertensión intracraneal, en el contexto de un cuadro febril ^{(13) (14) (15) (16)}. Con el fin de disminuir la variabilidad en cuanto a las definiciones clínicas, se realizó el consenso internacional de encefalitis, del cual se derivan los criterios diagnósticos descritos en la tabla 1 ⁽²⁾.

Existen múltiples posibilidades etiológicas, a las cuales el clínico se puede aproximar mediante un interrogatorio dirigido; se debe indagar por la presencia de exantema, historia de faringitis, estomatitis, parotiditis, síntomas gastrointestinales, dolor abdominal o testicular; además por la posibilidad de infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), viajes recientes y exposición a medicamentos inmunosupresores, exposiciones ambientales o zoonóticas ⁽¹⁾. Sin embargo, a pesar de una adecuada historia clínica y examen físico completo, la etiología se identifica en una minoría de los casos utilizando los métodos diagnósticos habituales. En Estados Unidos, la serie más grande descrita incluye más de 5000 pacientes de los estados de California, Tennessee y New York. A pesar de tener pocas limitaciones en el arsenal diagnóstico utilizado, en 50% de los pacientes no hubo diagnóstico etiológico ⁽⁵⁾.

Tabla 1. Criterios diagnósticos para encefalitis.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ENCEFALITIS
<p>Criterio principal (obligatorio):</p> <p>Pacientes que acuden a atención médica con alteración del estado mental (definido como disminución o alteración del nivel de conciencia, letargo o cambios de personalidad) que dura más de 24 horas, sin una causa alternativa identificada.</p> <p>Criterios menores (2 necesarios para una posible encefalitis; ≥3 necesarios para una encefalitis probable o confirmada):</p> <ol style="list-style-type: none">1. Fiebre documentada $>38^{\circ}\text{C}$ en las 72 horas antes o después de haber consultado.2. Convulsiones parciales o generalizadas no atribuidas a un síndrome convulsivo preestablecido.3. Focalización en el examen neurológico de inicio reciente.4. LCR con leucocitos $\geq 5/\text{mm}^3$ o $>19/\text{mm}^3$ en recién nacidos.5. Anormalidades en el parénquima cerebral en la neuroimagen sugestivas de encefalitis de aparición aguda y reciente.6. Anomalías en el electroencefalograma que sean compatibles con encefalitis y no sean atribuibles a otras causas. <p>Y exclusión de encefalopatía causada por trauma, alteración metabólica, tumor, abuso de alcohol, sepsis y otras causas no infecciosas.</p>

Fuente: grupo de trabajo (Basado en el Consenso Internacional de encefalitis 2013 (2))

Ante esta limitante, el patrón de oro para el diagnóstico de esta enfermedad es la biopsia de tejido cerebral. Sin embargo, raramente se realiza premortem ya que conlleva un incremento en la morbilidad, asociada a la realización de un procedimiento neuro quirúrgico invasivo ⁽⁶⁾. Por estos motivos, en la práctica diaria el abordaje diagnóstico es agresivo y amplio, e incluye neuro-imágenes (idealmente

resonancia magnética o tomografía contrastada), hemograma completo, pruebas de función renal y hepática, estado ácido base, perfil metabólico y hemocultivos ⁽²⁾.

El LCR constituye la principal muestra biológica a estudiar en pacientes con sospecha de encefalitis y por lo tanto se debe evaluar con todas las herramientas diagnósticas disponibles para aumentar el rendimiento diagnóstico. Se han establecido ciertas variables a evaluar en LCR, como parte del abordaje diagnóstico de esta patología. La pleocitosis del LCR sugiere un proceso inflamatorio del parénquima cerebral, meninges o ambos (meningoencefalitis). Sin embargo, la ausencia de pleocitosis del LCR no excluye la encefalitis. En particular, se reconoce que el LCR puede estar desprovisto de células en pacientes inmunodeprimidos. Por el contrario, el perfil de LCR con inflamación limitada a las meninges puede ser indistinguible del de los pacientes con encefalitis. Sin embargo, en la mayoría de los casos de encefalitis, el número absoluto de leucocitos es $<1000 / \text{mm}^3$ y típicamente predominan los linfocitos. Para asegurar una sensibilidad adecuada de la definición, el grupo del Consenso Internacional de encefalitis definió la pleocitosis del LCR como ≥ 5 leucocitos/ mm^3 . El examen de la tinción de Gram del LCR permite una identificación rápida y precisa de los organismos sensibles a esta coloración; sin embargo, teniendo en cuenta que la causa principal de las encefalitis es viral, el Gram tiene poca relevancia en el diagnóstico de esta patología ⁽²⁾.

Desafortunadamente, hasta hace poco las herramientas diagnósticas eran muy limitadas y solo incluían cultivos, detección de antígenos y algunos estudios por amplificación de ácidos nucleicos, por lo que en la mayoría de los casos de encefalitis infecciosa no era posible conocer la causa de la enfermedad, lo cual se traducía en elevada morbimortalidad. El panorama a este respecto ha ido cambiando debido a la disponibilidad cada vez más generalizada de los métodos de amplificación de ácidos nucleicos que cada vez permiten identificar mayor número de patógenos.

A nivel mundial, mediante métodos de biología molecular se ha documentado como aislamiento más frecuente el virus herpes simple, hasta en un 65% de los casos, sin embargo, dado las características epidemiológicas propias de cada población, la frecuencia es variable, siendo descrito en Estados Unidos en segundo lugar para algunos estados el virus del Nilo occidental, o en Asia el virus de la encefalitis japonesa. Para Latinoamérica las frecuencias se desconocen, debido a que no hay hasta el momento estudios que describan la etiología de las encefalitis en esta región⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾.

En Colombia, hasta la fecha no existe ningún sistema de vigilancia epidemiológica de las encefalitis de etiología infecciosa. Se describió en 2004 un brote de meningitis aséptica en Antioquia en el cual no se describe aislamiento viral, solo reportan 4 casos evaluados con PCR positiva para Echovirus 30 ⁽⁷⁾. Otro estudio realizado en la ciudad de Medellín en 2012, describió la frecuencia de las infecciones de sistema nervioso central por virus herpes (Citomegalovirus, Epstein Barr, Herpes simple 1 y 2). De un total de 204 muestras evaluadas, el principal virus documentado fue Epstein Barr en 22.8% de los casos ⁽⁸⁾. En el 2016, se realizó un estudio descriptivo de casos de meningitis/encefalitis por virus herpes en la ciudad de Montería. La detección virológica se realizó mediante PCR anidada multiplex para herpes virus, en total se analizaron 118 muestras de LCR, encontrándose virus herpes en 25.4% de las muestras examinadas ⁽⁹⁾.

A principios del 2017, se introdujeron en Colombia los test de identificación de múltiples patógenos en LCR. Dentro de los métodos más utilizados encontramos Filmarray de BioFire, DNAflow de Master Diagnóstica y Luminex, aunque este último no tiene masificado su uso en LCR. Estos sistemas comparten el mismo mecanismo consistente en la identificación de microorganismos mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiple.

Filmarray fue desarrollado por BioFireDiagnostics. Este sistema detecta 14 microorganismos incluidos en su panel para LCR mediante PCR múltiple. Estos incluyen *Escherichia coli k1*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Cryptococcus neoformans/Gatti*, Cytomegalovirus, enterovirus, Herpes simplex 1 y 2, Herpes virus humano 6, Parechovirus humano y varicela zoster. En un estudio preclínico en el cual se comparó FilmArray con estudios microbiológicos convencionales y teniendo como prueba de oro PCR monovalente para cada microorganismo, se documentó para el método molecular múltiple una sensibilidad y especificidad de 92.8% ⁽¹⁰⁾. Estos resultados se han replicado en algunos otros estudios, evidenciando especificidades superiores al 99%, y sensibilidades que dependen del microorganismo evaluado, sin embargo, siendo la más baja del 85% ⁽¹¹⁾. Otro de los métodos utilizados es el comercializado por Master Diagnóstica, llamado DNAFlow CHIP, el cual también aplica amplificación de DNA mediante PCR múltiple, en 2 paneles, para bacterias y virus, siendo un total de 18 microorganismos susceptibles de detección por este método. En el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva se utiliza el método Filmarray.

Todos los esfuerzos para fortalecer los algoritmos para diagnóstico etiológico de las encefalitis se deben a que, con la documentación del microorganismo causal se puede ofrecer terapia temprana y dirigida evitando efectos adversos a medicamentos innecesarios, disminuyendo morbilidad y mortalidad, además de

poder hacer una aproximación al pronóstico ⁽¹²⁾. Los métodos moleculares han contribuido al aumento en la capacidad de identificar etiologías de encefalitis infecciosas y por consiguiente a disminuir dicha morbimortalidad.

Teniendo en cuenta la variabilidad clínica y las dificultades diagnósticas de los casos de encefalitis, el Consenso Internacional de encefalitis, propone una serie de estrategias diagnósticas que van más allá de la clínica y el estudio del LCR, entre las cuales se destacan a nivel sérico hemocultivos de rutina, serología de Epstein barr y *Mycoplasma pneumoniae*, retener suero agudo y recolectar suero convaleciente 10 a 14 días después para la prueba de anticuerpos emparejados; en cuanto a técnicas de imagen se prefiere la resonancia magnética a la tomografía computarizada, si está disponible y finalmente hace mención a las técnicas de neurofisiología como el electroencefalograma; con base en los parámetros previamente descritos, se proponen los criterios diagnósticos mencionados para la encefalitis ⁽²⁾. Este abordaje diagnóstico es el propuesto en términos generales; sin embargo, también se proponen otros estudios diagnósticos de acuerdo a condiciones específicas del huésped, región geográfica, síntomas particulares y alteraciones específicas en los paraclínicos de primera línea ⁽²⁾.

En cuanto a agentes etiológicos particulares, las infecciones por herpes simple, pueden presentar resultados falsos negativos en las pruebas de biología molecular, por lo que se recomienda repetir el estudio en caso de persistir la sospecha diagnóstica. Para el caso de la varicela zoster, el compromiso del sistema nervioso central se puede dar tanto en el contexto de la infección aguda como post infecciosa por lo que es útil complementar la detección de DNA viral con la demostración de anticuerpos en el LCR. Los estudios serológicos son recomendados como complemento diagnóstico a las pruebas de biología molecular en los casos de infección por Epstein Barr y *Mycoplasma pneumoniae*; y para el caso de los arbovirus, se recomienda la demostración de la seroconversión con sueros pareados ⁽²⁾.

También es importante considerar que, diferentes situaciones pueden orientar el diagnóstico hacia ciertos agentes etiológicos específicos; algunas de dichas situaciones incluyen por ejemplo la edad; en neonatos debe considerarse herpes simple tipo 2, Citomegalovirus, toxoplasmosis, *T. pallidum*, *L. monocytogenes*, enterovirus parechovirus; en lactantes y niños: virus herpes simple, virus varicela zoster, enterovirus, virus herpes tipo 6/7, *M. pneumoniae*, Epstein barr, parechovirus, *Bartonella* sp., y causas no infecciosas como la encefalomielitis aguda diseminada (ADEM); en el paciente inmunodeprimido sospechar virus herpes tipo 6, Citomegalovirus, Epstein barr, sarampión, varicela zoster, toxoplasma, Criptococo, *Bartonella* sp. Otro aspecto a tener en cuenta son los viajes recientes que pueden condicionar exposición a agentes específicos de ciertas áreas

geográficas, por ejemplo, Asia: virus de la encefalitis japonesa, dengue, malaria, Nipah, *Angiostrongylus cantonensis*; en el Pacífico: virus de la encefalitis japonesa, dengue, malaria, *Micobacterium tuberculosis*, *Angiostrongylus cantonensis*; en América del Norte: virus del Nilo occidental, encefalitis equina del este, neuroborreliosis, *Rickettsia rickettsii*, ehrlichiosis, anaplasmosis, babesiosis, coccidiomycosis; en América del Sur: virus del Nilo occidental, virus de la encefalitis equina venezolana, dengue, *M. tuberculosis*, tripanosomiasis; en Europa: virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, virus toscana, neuroborreliosis, anaplasmosis y en África: malaria, tripanosomiasis, *M. tuberculosis*. También son orientadores a ciertas etiologías específicas la exposición animal, ocupacional o recreacional y los antecedentes vacunales ⁽¹²⁾.

Como se mencionó anteriormente, algunos arbovirus, tienen importancia clínica como causa de encefalitis; para nuestra región cobran importancia algunos arbovirus por corresponder a un área con circulación endémica de virus zika, chicungunya y dengue; el último de estos goza de un reconocimiento cada vez mayor por corresponder a la arbovirosis más común en todo el mundo; Colombia, es uno de los países de Latinoamérica con más altas tasas anuales de dengue, debido a que en la mayor parte del territorio nacional circulan tanto el vector como los cuatro serotipos del virus (DENV 1 al 4), siendo los más frecuentes el DENV 1 y 2. El cambio climático, el aumento en la resistencia a los insecticidas o larvicidas de mayor uso (Temefos) y la falta de acueducto y alcantarillado en algunas poblaciones, ha favorecido el aumento de casos de dengue en el país, haciendo de esta enfermedad un serio problema de salud pública ⁽¹³⁾. En cifras, a semana 45 de 2021 se habían confirmado el 52,5 % (20 700) de los casos de dengue notificados, según clasificación se confirmó el 59,6 % (11 863) de los casos de dengue con signos de alarma y 68,1 % (482) de los casos de dengue grave; La incidencia nacional de dengue es de 127,3 casos por cada 100 000 habitantes en riesgo y se habían notificado 147 muertes probables por dengue, de las cuales 36 eran confirmadas ⁽¹⁴⁾. En términos generales, alrededor del 10% de los pacientes con dengue, pueden presentar alteraciones neurológicas durante o después de la infección, asociadas a la replicación viral en el tejido, a la respuesta inmunológica local, a la disfunción endotelial y signos hemorrágicos en el tejido. En muchos de estos casos se ha detectado virus o anticuerpos en el tejido, sugiriendo la invasión del virus al encéfalo, sin embargo, no siempre es posible hacer esta relación causal ⁽¹³⁾; como se puede observar, en nuestro medio es importante tener en cuenta los arbovirus como etiología probable de encefalitis.

Los expertos coinciden en que la identificación de un agente infeccioso que es una causa establecida de encefalitis a partir de una muestra del SNC es una fuerte evidencia de causalidad. La identificación de un agente infeccioso encefalítico fuera del SNC es menos concluyente ⁽¹²⁾. Por lo anterior, las técnicas de biología molecular para identificación de múltiples patógenos se constituyen en una

herramienta fundamental, que facilita la identificación de patógenos en muestras de líquido cefalorraquídeo. La PCR es más útil en pacientes que han sido tratados con antibióticos previamente y en los que los cultivos son negativos ⁽¹²⁾. El Proyecto de Encefalitis del Programa de Infecciones Emergentes del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades estableció la vigilancia sindrómica de la encefalitis en Nueva York, California y Tennessee, con el objetivo principal de una mayor identificación de los agentes causales y objetivos secundarios de mejoras en el tratamiento y los resultados. El proyecto representa la mayor cohorte de pacientes con encefalitis estudiada hasta la fecha; en el cual mediante el uso de técnicas de biología molecular se identificó una causa de encefalitis en aproximadamente un tercio de los casos estudiados ⁽³⁾.

En cuanto al uso de neuroimagen en el paciente con sospecha de encefalitis infecciosas, se considera que estas juegan un papel crucial, ya que puede respaldar el diagnóstico de una etiología específica o identificar condiciones alternativas que imitan la encefalitis. La resonancia magnética (MRI) es la modalidad radiológica de elección; múltiples estudios han confirmado que la resonancia magnética es superior a la exploración por tomografía computarizada (TC) para la demostración de anomalías del SNC ⁽¹⁷⁾; sin embargo, ante la mayor disponibilidad de la tomografía simple y contrastada, esta se convierte en una opción válida en la valoración inicial, además por ser más rápida y generalmente no requerir sedación; una tomografía computarizada sin contraste es más útil para evaluar la seguridad en la realización de una punción lumbar y para excluir diagnósticos alternativos como la hemorragia subaracnoidea. Sin embargo, estas ayudas diagnósticas pueden no estar disponibles en entornos con recursos limitados, en cuyo caso el diagnóstico de encefalitis deberá basarse en criterios clínicos y de laboratorio ⁽²⁾.

Las anomalías en las neuroimágenes se observan en el 60 al 70 % de los pacientes con encefalitis; los hallazgos están presentes en el momento de la presentación en un 30 a 50 % de los casos ⁽¹⁸⁾. Hasta el 30% de los pacientes con tomografía cerebral inicial normal, reportan alteraciones en la RMI de cerebro ⁽¹⁹⁾. Los hallazgos pueden incluir edema cerebral e inflamación de la corteza cerebral, unión de materia gris-blanca, tálamo o ganglios basales ⁽¹⁸⁾ ⁽¹⁹⁾. Puede observarse realce meníngeo en niños con meningoencefalitis. Los niños con encefalitis por Herpes simple pueden presentar hallazgos hemorrágicos ⁽²⁰⁾ ⁽²¹⁾.

La resonancia magnética puede ayudar a definir una etiología, ya que la localización de la inflamación puede sugerir patógenos particulares; Sin embargo, con la excepción de la localización del lóbulo temporal en la encefalitis por Herpes simple, la mayoría de los hallazgos no son muy sensibles o específicos para un patógeno en particular. Los hallazgos típicos incluyen: para el herpes simple la localización del lóbulo temporal; sin embargo esta localización también puede ocurrir con otros

virus del herpes y la sífilis; en encefalitis por enterovirus A71 pueden observarse lesiones hiperintensas en T2 y atenuadas por líquido en el mesencéfalo, la protuberancia y la médula ⁽²²⁾ ⁽²³⁾, el compromiso del tronco encefálico sugiere enterovirus, encefalitis japonesa, virus del Nilo occidental, virus nipah, *B. pseudomallei*, *L. monocytogenes*; el compromiso radiológico del sistema límbico orienta a la presencia de herpes simple, herpes tipo 6, anti-NMDAR; la afectación del cerebelo sugiere Epstein barr, varicela zoster, enterovirus, *M. pneumoniae*; las alteraciones radiológicas a nivel de materia gris subcortical (ganglios basales, tálamos) puede corresponder con infección por Epstein barr, flavivirus (especialmente encefalitis japonesa o encefalitis equina venezolana), Influenza, *M. tuberculosis*, posestreptocócica, *M. pneumoniae*; y finalmente, el compromiso del lóbulo frontal orienta a la presencia de amebas de vida libre ⁽¹²⁾. Cabe resaltar que ninguno de estos hallazgos es patognomónico y que debe acompañarse de la identificación del agente.

Por otro lado, el electroencefalograma también hace parte de los criterios diagnósticos de encefalitis; las anomalías del electroencefalograma notificadas varían desde una desaceleración generalizada inespecífica hasta patrones distintivos que sugieren entidades específicas, incluidos complejos de ondas agudas repetitivas sobre los lóbulos temporales o descargas epileptiformes lateralizantes periódicas en Herpes simple tipo 1 y ondas lentas y agudas periódicas sincrónicas bilaterales asociadas con panencefalitis esclerosante subaguda. Las anomalías del electroencefalograma son con frecuencia inespecíficas y pueden atribuirse a medicamentos o anomalías metabólicas. El EEG puede identificar descargas epileptiformes en ausencia de evidencia clínica de actividad convulsiva (estado epiléptico no convulsivo) como causa de obnubilación ⁽²⁾.

Como se puede evidenciar el diagnóstico de las encefalitis de etiología infecciosa es complejo y depende múltiples variables como parte de sus características clínicas, paraclínicas y epidemiológicas; todo esto con el fin de establecer la etiología, para poder realizar un abordaje dirigido a agentes específicos. En el caso de las infecciones por virus herpes simple el tratamiento de elección es el aciclovir intravenoso durante un mínimo de 14 días para pacientes inmunocompetentes y 21 días para pacientes inmunodeprimidos (niños > 12 años: 10 mg / kg 8 horas; niños: <3 meses 20 mg / kg 8 horas; 3 meses-12 años 500 mg / m² 8 horas); para este agente se recomienda repetir la punción lumbar para la PCR de Herpes en LCR al finalizar el tratamiento, especialmente en niños inmunodeprimidos. El aciclovir también es el agente de elección en el caso de infección por varicela zoster, el cual se administrará intravenoso por un periodo de 7 a 14 días (niños > 12 años: 10 a 12,5 mg / kg cada 8 horas; niños: 500 mg / m² cada 8 horas (aproximadamente 20 mg / kg para niños de 5 años o menos, 15 mg / kg para niños de 5 a 12 años)) con o sin esteroides de acuerdo a concepto de infectología pediátrica. En caso de documentarse infección por citomegalovirus o herpes tipo 6 en paciente

inmunosupreso se recomienda reducir la inmunosupresión y considerar la administración de ganciclovir y / o foscarnet de acuerdo a concepto de infectología pediátrica ⁽¹²⁾. Para la mayoría de los demás agentes virales causales de encefalitis el tratamiento es de soporte, sin indicación de agentes antivirales específicos.

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 determinantes del pronóstico de la enfermedad. La replicación viral puede persistir en el tejido cerebral después del tratamiento con aciclovir, lo que requiere evaluar el tiempo y la dosis necesaria. Las recaídas son más frecuentes en niños que adultos, y pueden ocurrir por persistencia del virus en el SNC o mecanismo autoinmune. En casos de recaída se recomienda aciclovir a dosis de 20 mg/kg/8 h durante 21 días; existen ensayos clínicos que sugieren incluso tratamiento antiviral más prolongado con vanciclovir. La terapia antiviral puesta de forma empírica puede ser suspendida si la PCR de control para Herpes al finalizar el tratamiento es negativa ⁽¹⁵⁾

El pronóstico global de las encefalitis víricas es difícil de establecer, ya que depende de factores dependientes tanto del virus como del huésped. Existen factores de mal pronóstico como Glasgow bajo, falta de respuestas oculocefálicas y evidencia del virus en los laboratorios; Es muy importante para el pronóstico, la afectación del nivel de conciencia, siendo peor cuanto más deprimida está la conciencia. El Aciclovir intravenoso es el único fármaco que ha demostrado eficacia para mejorar el pronóstico en las encefalitis por Herpes; sin tratamiento, la encefalitis presenta una mortalidad que llega hasta el 70%, con una minoría de pacientes que regresan a su función neurológica normal; el aciclovir disminuye la mortalidad hasta un 10%, siendo fundamental la instauración temprana ⁽¹⁵⁾.

En la evolución a corto plazo algunos pacientes presentan fatiga, irritabilidad, disminución de la concentración, mialgias o incoordinación que persisten varias semanas. En las encefalitis por enterovirus, el paciente puede desarrollar en los primeros meses alteraciones del lenguaje; es necesario el seguimiento de estos niños a la edad de 3 y 6 años. Los niños con encefalitis herpética que sobreviven generalmente sufren secuelas neurológicas permanentes. El seguimiento tras una encefalitis debe realizarse durante 6-12 meses, realizando neuroimagen y EEG de control e incluso pruebas psicológicas ⁽¹⁵⁾.

Como se puede evidenciar, la encefalitis infecciosa es una entidad con una presentación clínica variada, diagnóstico difícil, etiología diversa, de cuya determinación dependerán las estrategias de tratamiento; por lo que es importante

conocer las etiologías más frecuentes en nuestra región para instaurar manejos empíricos ajustados a nuestra epidemiología local, en tanto se logra determinar con certeza la causa haciendo uso de las herramientas diagnósticas disponibles.

5. METODOLOGÍA

5.1 TIPO DE ESTUDIO

Se desarrolló un estudio observacional descriptivo, de corte transversal, en el cual se analizaron las historias clínicas de los pacientes menores de 18 años con diagnóstico de encefalitis infecciosa, a los cuales se les realizó estudio de biología molecular de amplificación de ácidos nucleicos para múltiples patógenos, atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, entre enero de 2017 y diciembre de 2019.

5.2 PERÍODO DE ESTUDIO

El estudio se llevó a cabo desde 1 de enero de 2017 hasta el 31 de diciembre de 2019.

5.3 CRITERIO DE INCLUSIÓN

Pacientes menores de 18 años, a quienes se les haya practicado estudio de LCR mediante el método molecular para múltiples patógenos (Filmarray) y que se presenten para atención médica con disminución o alteración del nivel de conciencia, letargia o cambios en la personalidad durante al menos 24 horas sin ninguna otra causa definida. Acompañado de al menos 2 de los siguientes:

1. Fiebre documentada $>38^{\circ}\text{C}$ en las 72 horas antes o después de haber consultado.
2. Convulsiones parciales o generalizadas no atribuidas a un síndrome convulsivo preestablecido.
3. Focalización en el examen neurológico de inicio reciente.
4. LCR con leucocitos $\geq 5/\text{mm}^3$ o $>19/\text{mm}^3$ en recién nacidos.

5. Anormalidades en el parénquima cerebral en la neuro imagen sugestivas de encefalitis de aparición aguda y reciente.

6. Anomalías en el electroencefalograma que sean compatibles con encefalitis y no sean atribuibles a otras causas.

5.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Todas las encefalopatías de origen traumático, metabólico o tumoral.
- Pacientes con patologías estructurales cerebrales subyacentes.
- Pacientes con dispositivos intracraneales de cualquier tipo.

5.5 MUESTRA

Dado que la incidencia de la patología a evaluar es baja, no esperamos tener un número mínimo o máximo de pacientes en la muestra; se reclutarán todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión a lo largo de todo el periodo de estudio.

5.6 VARIABLES

Datos sociodemográficos

- Edad
- Raza
- Género
- Zona de procedencia
- Seguridad social

Datos clínicos- paraclínicos

- Comorbilidades
- Número de días desde inicio de los síntomas hasta toma del estudio molecular

- Alteración del estado de conciencia
- Fiebre
- Brote en piel
- Síntomas respiratorios
- Síntomas gastrointestinales
- Síntomas músculo esqueléticos
- Convulsiones
- Estatus epiléptico
- Alteración de pares craneales
- Alteraciones en la fuerza
- Alteraciones cerebelosas
- Signos meníngeos
- Alucinaciones
- Agitación psicomotora
- Líquido cefalorraquídeo
- Tomografía de cráneo
- Resonancia magnética de cerebro
- Hallazgos en la imagen
- Localización de la lesión
- Electroencefalograma
- Tipo de prueba molecular
- Resultado de la prueba molecular
- Resultado de cultivo LCR
- Resultado de PCR individual (si fue realizada)
- Tratamiento antibiótico
- Tratamiento antiviral
- Tratamiento antimicobacterias
- Tratamiento anti fúngico
- Duración del tratamiento
- Ivlg
- Esteroides
- Plasmaféresis
- Diagnóstico final
- Requerimiento de UCIP
- Duración de UCIP
- Estado al egreso
- Tiempo de estancia hospitalaria

5.7 CONTROL DE SESGOS

Con el fin de obtener una muestra significativa se llevaron a cabo las siguientes estrategias:

Una vez se contó con el aval del comité de ética del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, expresada mediante acta de aprobación 012-006 del 11 de diciembre de 2018, se solicitó al laboratorio clínico del hospital, el registro de los paneles moleculares de líquido cefalorraquídeo realizados durante el periodo de estudio, esta información se constituyó en la matriz primaria de datos a cuyos pacientes se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión. De esta manera se evitarán los sesgos de selección.

5.8 INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

Se utilizó una encuesta en Excel en la cual se recolectaron las variables a tener en cuenta. Luego se realizó la codificación correspondiente.

5.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

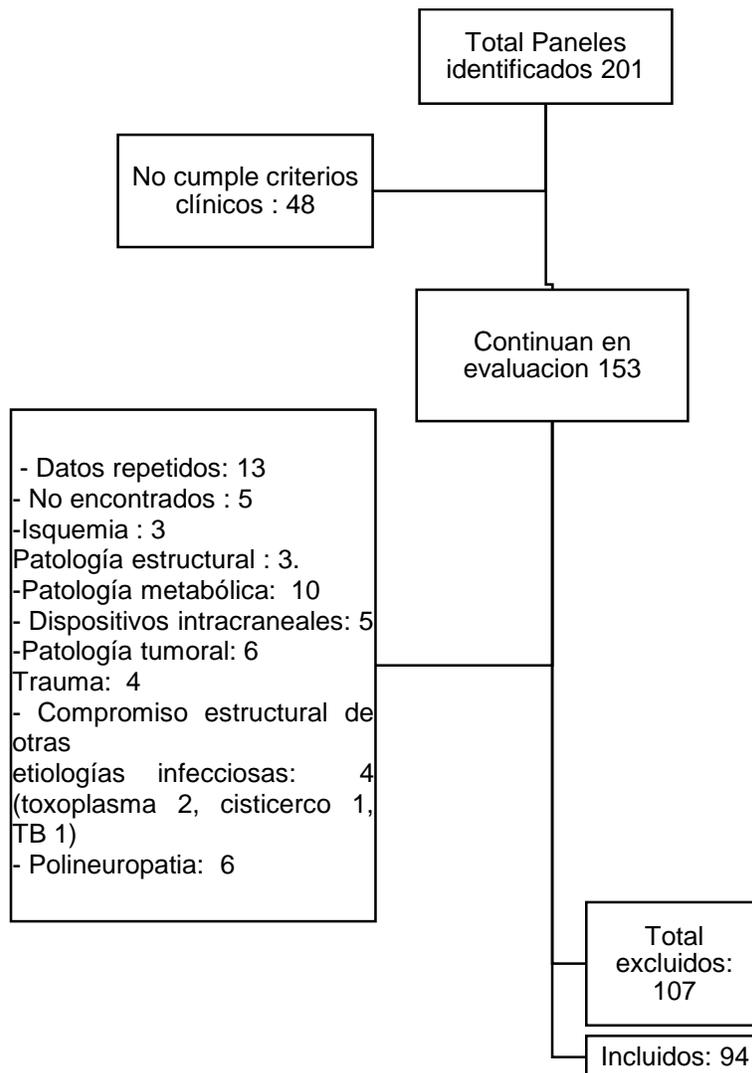
Se realizó un análisis univariado; las variables categóricas se presentaron como frecuencias absolutas y porcentajes. Las variables cuantitativas se describieron con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con su distribución, calculada mediante la prueba Shapiro Wilk; si la distribución fue normal, se presentaron como media y desviación estándar; si la distribución fuera no normal, se utiliza mediana y rango intercuartílico (p25-50). El análisis estadístico se realizó utilizando el programa STATA 14.0.

Los pacientes que no cumplían con los criterios diagnósticos o con registros incompletos con respecto a las variables del estudio, fueron excluidos.

6. RESULTADOS

Se evaluaron un total de 201 historias clínicas, a las cuales se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión, seleccionando 94 casos: en la figura 1 se describe el proceso de selección y los motivos de exclusión de los casos.

Figura 1. Descripción de los datos incluidos en el estudio.



Fuente: grupo de trabajo

Con respecto a las características demográficas de la muestra analizada, se puede decir que los pacientes presentaron una mediana de edad de 34.5 meses con un rango intercuartílico (RIC) de 5 a 99 meses. De los 94 pacientes incluidos en el estudio, 50 eran de género masculino, lo que corresponde a 53.19%; en términos de raza, se estableció que la totalidad de la población era mestiza; en cuanto a procedencia se determinó que el 84.04% de los pacientes eran del área urbana, siendo Neiva la principal ciudad de procedencia con un 68.09%, seguido por La Plata, Palermo y Rivera con un 3.19% cada uno. Los pacientes se encontraban afiliados en un 57.45% al régimen subsidiado y 35.11% al régimen contributivo. Los datos referidos anteriormente, esta representados en la tabla 2.

Tabla 2. Características sociodemográficas.

VARIABLE	
<u>Edad en meses (mediana, RIC)</u>	34.5(5- 99)
<u>Sexo n (%)</u>	
Femenino	44 (46.81)
Masculino	50(53.19)
<u>Ciudad procedencia n (%)</u>	
Neiva	64 (68.09)
La Plata	3 (3.19)
Rivera	3 (3.19)
Palermo	3 (3.19)
Otros*	21(22.34)
<u>Zona de procedencia n (%)</u>	
Urbano	79 (84.04)
Rural	15 (15.96)
<u>Aseguramiento SGSSS n (%)</u>	
Subsidiado	54 (57.45)
Contributivo	33(35.11)
No Asegurado	5(5.32)
Otro	2 (2.13)

Fuente: grupo de trabajo

Siglas: SGSSS (Sistema general de seguridad social en salud)

* Otros: 2 casos por cada ciudad o municipio (Bogotá, Aipe, Garzón, Guadalupe, Pitalito), 1 caso por ciudad o municipio (Acevedo, Cali, Campoalegre, Iquira, Isnos, Santa María, Suaza, Teruel, Villa María, Villavieja, San Vicente del Caguán).

En cuanto a las variables clínicas, se encontró que el 84.04% de los pacientes no presentaba ningún antecedente de importancia; la desnutrición y la prematurez con un 2.13% cada uno, fueron los antecedentes identificados con mayor frecuencia. En cuanto a los días transcurridos entre el inicio de los síntomas y la toma de la muestra de LCR para el estudio molecular, se determinó que la mediana de días fue de 4 días (RIC: 2-7 días).

Dentro de los síntomas reportados, se informó la presencia de fiebre en 88.30% de los casos; también se presentaron otros síntomas concomitantes como los gastrointestinales (45.74%), los respiratorios (31.91%) y cefalea (26.59%). La alteración del estado de conciencia reportada con mayor frecuencia al ingreso fue la irritabilidad con 77.66%, seguido de la somnolencia con 20.21% y con menor frecuencia el estupor con 2.13%. Las convulsiones se presentaron en un poco más de un tercio de los pacientes (31.9%), 23.40% de los casos fueron generalizadas y 8.51% fueron focales; además, el 15.96% cumplieron criterios de estado convulsivo.

Las manifestaciones neuropsiquiátricas en el curso de la enfermedad fueron relativamente poco frecuentes, ya que solo se reportaron en el 7.44% de los pacientes; dentro de ellas la más frecuente fue la agitación psicomotora. Los signos meníngeos (12.77%), junto con las alteraciones cerebelosas (7.45%), fueron las alteraciones al examen neurológico que se reportaron con mayor frecuencia (ver tabla 3).

En cuanto a los estudios diagnósticos, en el líquido cefalorraquídeo (LCR) la mediana de leucocitos fue de 25.5 cel/mm³ (RIC: 7- 68); en el conteo diferencial se evidenció una media de neutrófilos de 10 % (RIC: 0- 41) y de linfocitos de 80 % (RIC: 43-100). Por otra parte, la mediana de glucosa en LCR fue de 52 mg/dL (RIC 43.8-60) y la de proteínas de 46 mg/dL (RIC: 30-76). Solo uno de los gram de LCR fue positivo para cocobacilos gram negativos y en un caso, el cultivo fue positivo para *Haemophilus influenzae*.

Tabla 3. Variables clínicas.

VARIABLE	
<u>Antecedentes n (%)</u>	
Ninguno	79 (84.04)
Desnutrición	2 (2.13)
Prematurez	2 (2.13)
Otros*	7 (7.42)
<u>Días de síntomas (mediana, RIC)</u>	
	4 (2-7)
<u>Alteración de la conciencia n (%)</u>	
Irritabilidad	73 (77.66)
Somnolencia	19 (20.21)
Estupor	2 (2.13)
<u>Fiebre n (%)</u>	
	83 (88.30)
<u>Convulsiones n (%)</u>	
Ninguna	64 (68.09)
Generalizadas	22 (23.40)
Focales	8 (8.51)
<u>Estado epiléptico n (%)</u>	
	15 (15.96)
<u>Alteraciones neuropsiquiátricas n (%)</u>	
Agitación psicomotora	6 (6.38)
Alucinaciones	1 (1.06)
<u>Alteraciones examen físico Neurológico n (%)</u>	
Signos meníngeos	12 (12.77)
Alteraciones cerebelosas	7(7.45)
Alteraciones pares craneales	4(4.26)
Alteración de la fuerza muscular	3(3.19)
<u>Otros síntomas o signos asociados n (%)</u>	
Síntomas gastrointestinales	43 (45.74)
Síntomas respiratorios	30 (31.91)
Cefalea	24 (26.59)
Exantema	9 (9.68)
Alteraciones musculoesqueléticas	2 (2.13)
Otalgia	1 (1.06)

Fuente: grupo de trabajo

* Otros: Bajo peso al nacer, Epilepsia, Retardo del desarrollo, Neoplasia, Esferocitosis hereditaria + prolapso mitral, comunicación interventricular + ductus arterioso permeable.

La realización de neuroimagenes como parte del abordaje diagnóstico de los pacientes con sospecha de encefalitis infecciosa se reportó en el 74.47% de los pacientes; la tomografía axial computarizada (TAC) de cerebro fue la más usada, reportada como normal en la mayoría de los casos (77.14%); en los casos en los cuales se documentó alteración en el TAC, el hallazgo más frecuente fue el edema localizado con un 5.71%. Se utilizó de manera concomitante TAC cerebral y resonancia nuclear magnética cerebral en el 17.02%. El electroencefalograma (EEG) fue realizado en el 21.28% de los casos y su resultado fue anormal en 9 pacientes, de los cuales cinco presentaban actividad epiléptica focal, dos pacientes presentaban hallazgos sugestivos de encefalopatía, uno con actividad multifocal y uno con alteraciones secundarias al uso de medicamentos anticomiciales (ver tabla 4).

En lo relacionado con el estudio del líquido cefalorraquídeo, considerada la principal muestra biológica a estudiar en estos casos, el 59.57% de los paneles moleculares de LCR fueron negativos y 2.13% no fueron procesados; 32.98% reportaron etiología viral; siendo el enterovirus la etiología principal, identificado tanto como causa única como asociado a otros agentes tanto virales como bacterianos; en segundo y tercer lugar de frecuencia se encontró herpes 6 y 1; los porcentajes fueron 61.29%, 19.35% y 6.45% respectivamente. El 4.26% de los paneles positivos fueron de etiología bacteriana, detectando *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*; en un caso se halló etiología mixta por enterovirus y *Streptococcus pneumoniae* (ver tabla 5). Teniendo en cuenta el comportamiento endémico de algunos arbovirus en la región, en algunos casos particulares se procesó PCR individual para dengue, bajo el apoyo del laboratorio molecular de la Universidad Surcolombiana, logrando documentar encefalitis por dengue en 4 casos.

Tabla 4. Variables paraclínicas.

VARIABLES	
<u>Líquido cefalorraquídeo (mediana, RIC)</u>	
Leucocitos	25.5 (7- 68)
Neutrófilos	10% (0- 41)
Linfocitos	80% (43-100)
Glucosa	52 (43.8-60)
Proteínas	46 (30-76)
<u>Glucometría (mediana, RIC)</u>	
	104 (94-116)
<u>Imágenes diagnosticas n (%)</u>	
Sin neuroimágenes	24 (25.53)
TAC cerebral	54 (57.45)
RNM+TAC	16 (17.02)
<u>Hallazgos TAC n (%)</u>	
Normal	54(77.14)
Edema localizado	4(5.71)
Infarto cerebral isquémico	2(2.86)
Otros*	10 (14.29)
<u>EEG n (%)</u>	
Normal	11 (55.00)
Anormal	9 (45)

Fuente: grupo de trabajo.

Siglas: LCR (líquido cefalorraquídeo), TAC (tomografía axial computarizada), RNM (resonancia nuclear magnética), EEG (electroencefalograma).

*Otros: Alteración de la intensidad de señal a nivel de la corteza y ganglio basal, áreas de hipodensidad, cambios exvacuo+hiperintensidad, focos de hiperintensidad, gliosis, hipodensidad periventricular y de núcleo basal, lesión hipodensa temporoccipital bilateral, quiste aracnoideo, realce vascular, trombosis del seno venoso sagital.

Tabla 5. Resultado de panel molecular.

VARIABLES	
<u>Viral n (%)</u>	31(32.98)
Enterovirus	19 (61.29)
Herpes 6*	6 (19.35)
Herpes 1	2(6.45)
Herpes 2	1(3.23)
Varicela Zoster	1(3.23)
Enterovirus, Herpes 6	1(3.23)
Enterovirus, CMV	1(3.23)
<hr/>	
<u>Bacteriana n (%)</u>	4 (4.26)
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 (50.00)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (25.00)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (25.00)
<hr/>	
<u>Mixta (viral y bacteriana) n (%)</u>	1 (1.06)
Enterovirus y <i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<hr/>	
<u>Negativo n (%)</u>	56 (59.57)
<hr/>	
<u>No se procesó n (%)</u>	2 (2.13)

Fuente: grupo de trabajo.

Siglas: CMV (citomegalovirus).

La presencia de Herpes 6 puede corresponder a persistencia de dicho agente por infección previa e integración del genoma viral al genoma del huésped y no a infección aguda.

En lo relacionado con el tratamiento, se determinó que 47.87% de los pacientes recibieron tratamiento antibiótico, con una mediana de duración del tratamiento de 10 días (RIC: 5-14). Además, 27.66% de los casos fueron tratados con antivirales, con una mediana de duración del tratamiento de 14 días (RIC: 4-16). Solo un paciente recibió tratamiento antimicobacterias y dos pacientes recibieron antifúngicos. Otras terapias también fueron usadas de manera concomitante, los glucocorticoides en el 17.02% y la inmunoglobulina endovenosa en el 3.19%; solo un caso requirió uso de plasmaféresis (ver tabla 6).

Tabla 6. Variables de tratamiento.

VARIABLE	
<u>Tratamiento antibiótico n (%)</u>	45 (47.87)
Duración en días (mediana, RIC)	10 (5-14)
<u>Tratamiento antiviral n (%)</u>	26 (27.66)
Duración en días (mediana, RIC)	14 (4-16)
<u>Tratamiento antimicobacterias n (%)</u>	1 (1.06)
<u>Tratamiento antifúngico n (%)</u>	2 (2.13)
<u>Otros tratamientos n (%)</u>	
Corticoesteroides	16 (17.02)
IGIV	3 (3.19)
Plasmaféresis	1 (1.06)

Fuente: grupo de trabajo

Siglas: IGIV (inmunoglobulina intravenosa)

7. DISCUSIÓN

La enfermedad infecciosa del SNC sigue siendo un problema de salud pública; la implementación de programas gubernamentales de vacunación contra el neumococo, meningococo y *Haemophilus influenzae tipo b* ha llevado a una disminución en la frecuencia de los casos de meningitis bacteriana ⁽²⁴⁾, sin embargo, la meningoencefalitis aguda, una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central, sigue siendo una causa de morbilidad y mortalidad significativas.

El diagnóstico oportuno es esencial para obtener resultados óptimos ⁽²⁵⁾ ⁽²⁶⁾. Se identifican etiologías específicas en <50% de los casos, en parte debido a la falta de consenso sobre las definiciones de casos y de enfoques de diagnóstico estandarizados. Sin embargo, de forma general, los avances en encefalitis se ven obstaculizados por la rareza y heterogeneidad de los casos ⁽²⁾. El número de casos de meningoencefalitis viral que ocurre anualmente excede el número total de casos causados por otras etiologías ⁽²⁷⁾. La incidencia de encefalitis infecciosa se estima en 1,5 a 7 casos / 100.000 habitantes/año en los estudios publicados, excluyendo las epidemias ⁽⁴⁾.

En este estudio, el primero en el sur colombiano en población pediátrica se encontraron 94 casos que cumplían con los criterios de inclusión, basados en los criterios diagnósticos establecidos por el Consenso Internacional de Encefalitis ⁽²⁾; se logró establecer con ayuda de tecnología molecular el diagnóstico en el 38.3% de las muestras procesada lo cual es congruente con los datos encontrados en la literatura ⁽³⁾; En Colombia, hasta la fecha no existe ningún sistema de vigilancia epidemiológica de las encefalitis de etiología infecciosa que permita estimar su incidencia y prevalencia.

Debido a la falta de un programa de vacunación eficaz contra *H. influenzae* y *S. pneumoniae*, los niños de los países en desarrollo corren un alto riesgo de contraer enfermedades invasivas graves por estos organismos, este estudio documentó 2 casos de infección por *H. influenzae*, un caso de *S. pneumoniae* como único agente patógeno y un caso asociado a enterovirus. A este respecto la literatura publicada por el grupo SIREVA durante el periodo de estudio, reporta el serotipo de neumococo 19 A como la segunda causa más frecuente de enfermedad neumocócica invasiva en menores de 5 años ⁽²⁸⁾, lo cual puede constituir una hipótesis causal de los hallazgos del presente estudio, dado el uso de la vacuna antineumocócica de 10 valencias que excluye dicho serotipo; sin embargo, estas observaciones van más allá del alcance del estudio y ameritan estudios adicionales para poder emitir conclusiones y recomendaciones al respecto.

En el presente estudio, como es de esperar se encontró la encefalitis en 84.5%% de pacientes sanos; se reportó desnutrición y prematurez en un 2.13% de los pacientes y dentro de las comorbilidades menos frecuentes se reportaron la epilepsia y la esferocitosis hereditaria, presentándose cada uno en porcentaje de 1% de los casos. Otros estudios reportan cómo varios factores ambientales relacionados con el hospedador y condiciones comórbidas aumentan el riesgo de compromiso infeccioso del sistema nervioso central ⁽⁵⁾. En Estados Unidos se realizó un estudio en el cual se analizaron niños de 0 a 17 años de edad con meningitis o encefalitis durante 2011-2014, identificando 6675 pacientes con meningitis o encefalitis; En 91,4% de los pacientes no se informaron afecciones subyacentes. Las comorbilidades más frecuentes fueron la enfermedad pulmonar crónica (6,0%) y las enfermedades cerebrovasculares (1,4%). La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana se observó solo en 0,03% de los casos ⁽²⁹⁾.

En cuanto a la edad de presentación en el presente estudio la mediana de edad fue 34 meses, comparativamente con los datos encontrados en algunas publicaciones, la incidencia de encefalitis es más alta durante el primer año de vida (17/100 000 nacidos) y disminuye con la edad ⁽¹⁵⁾. Sin embargo, los datos están en discordancia con lo reportado por Bagdure y colaboradores que evidencian una mediana de edad de 9 años (RIC 3.8-13.3) ⁽²⁹⁾.

En este trabajo se observa que la fiebre se identificó hasta en un 88.30%; la manifestación neurológica más frecuente al ingreso fue la irritabilidad con un 77.66%, seguido de la somnolencia con un 20.21%; los datos son similares a lo reportado por López-Amor y colaboradores en su estudio publicado en 2019, con respecto a la sintomatología al ingreso, el síntoma más frecuente fue la fiebre (81%), seguido de cefalea (61,9%) ⁽³⁰⁾.

Las convulsiones se observaron en el 23.40% de los casos y hasta el 15.96% presentaron estado convulsivo; en la literatura se encuentran reportes de convulsiones como parte del cuadro clínico de encefalitis de hasta el 38% ⁽³¹⁾ y 53% ⁽³²⁾, lo cual difiere de los hallazgos del presente estudio, probablemente debido a que las convulsiones se asocian con mayor frecuencia al herpes simple y esta no fue la causa más relevante en este estudio. Los signos meníngeos (12.77%), junto con las alteraciones cerebelosas (7.45%), fueron las alteraciones al examen neurológico que se hallaron con mayor frecuencia.

En el análisis de LCR la mediana de leucocitos fue de 25.5 cel/mm³ concordante con los criterios diagnósticos definidos en la literatura como pleocitosis; sin embargo, por debajo de lo reportado en otros estudios; en cuanto al diferencial, encontramos que la media de neutrófilos fue de 10% (RIC: 0- 41) y la de linfocitos

de 80% (RIC: 43-100) lo cual es congruente con lo referido como típico en la revisión de la literatura ⁽²⁾. Por otra parte, la mediana de glucosa y de proteínas fue normal en la mayoría de los casos incluidos en este estudio. Comparativamente, en el artículo denominado “Vigilancia epidemiológica de encefalitis por virus del herpes en Córdoba, Colombia”, se informa que el LCR presentó pleocitosis > 5 células / mm³ (valor medio 64,2 / mm³) en el 50% de los casos, con predominio de células mononucleares en 30% (media 39,1%) y de células polimorfonucleares en 20% ⁽⁹⁾, los hallazgos también coinciden con lo encontrado por Salgado y colaboradores, en cuyo estudio, el LCR también reveló pleocitosis linfocítica. También se encontraron niveles elevados de proteína en el 70% ⁽⁹⁾, esto último difiere de lo encontrado en este estudio.

En relación al Gram, en este estudio solo uno fue positivo para cocobacilos Gram negativos, en cuyo cultivo identificó *Haemophilus influenzae*; la baja prevalencia de positividad de los cultivos podría corresponder a la buena cobertura de los planes de vacunación en la población estudiada (Cobertura reportada entre 92 y 94% durante los 3 años del periodo de estudio ⁽³³⁾) pues en su gran mayoría era de procedencia de áreas urbanas que tienen mayor acceso a los servicios de salud.

En cuanto al uso de neuroimágenes, el presente estudio mostró que la tomografía cerebral fue la más usada. A pesar que la resonancia magnética cerebral es la imagen de elección en estos casos, esta solo se realizó en 17% de los pacientes, de los cuales el 56.2% reportaron alteraciones. El hallazgo más frecuente en la imagen de resonancia fue el edema, el cual se reportó en 3 pacientes; de forma menos frecuente se evidenciaron hallazgos de microangiopatía, gliosis y trombosis venosa. En cuanto a la localización de dichos hallazgos lo más frecuente fue a nivel hemisférico, gangliobasal; las lesiones del tallo fueron menos frecuentes. En la literatura se reporta baja utilización de la resonancia magnética cerebral en pacientes con sospecha de encefalitis, la cual reporta alteraciones en 80% de los pacientes que cuentan con dicha imagen ⁽³⁴⁾, esto diverge de lo encontrado en el presente estudio. Dado el bajo porcentaje de uso de la resonancia magnética que es la imagen de elección en esta patología, como también la utilización generalizada de tomografía simple, es difícil emitir conceptos y conclusiones al respecto o comparar con la literatura disponible.

En el presente estudio, el electroencefalograma (EEG) fue realizado en el 21.28% de los casos y su resultado fue anormal en casi la mitad de los pacientes a quienes les fue realizada (45%); siendo los hallazgos muy variados, incluyendo lentificación del trazado, actividad de punta en diferentes localizaciones y cambios atribuibles al uso de medicamento, lo cual está en relación con lo reportado en la literatura descrita ⁽¹⁸⁾.

Los hallazgos del presente estudio en cuanto a etiología, evidencia que en un 38.98% de los casos logró determinarse esta con éxito, dentro de los cuales predomina la etiología viral y dentro de estos el enterovirus, herpes 6 y el herpes 1 ocupan los primeros lugares, coincidiendo parcialmente con los hallazgos de Hasbun y colaboradores quienes reportan una mayor frecuencia de enterovirus (58,4%), seguido de etiología desconocida (23,2%), bacterias (13,0%) y herpes simple (1,5%)⁽³⁵⁾. Sin embargo, es de recordar que la presencia de Herpes 6 puede corresponder a persistencia de dicho agente por infección previa e integración del genoma viral al genoma del huésped y no a infección aguda. Por otro lado, a nivel local antecede un estudio hospitalario de neurovigilancia pediátrica realizado entre octubre de 2016 y octubre de 2017, en el cual se confirmaron casos de encefalitis por pruebas de amplificación de ácido y métodos serológicos en líquido cefalorraquídeo (LCR), plasma y/u orina; en dicho estudio se reclutaron veinte niños con diagnóstico de probable encefalitis, de los cuales 16 se confirmaron, cuya etiología se distribuyó de la siguiente manera: meningoencefalitis bacteriana (*Streptococcus pneumoniae*, grupo B *Streptococcus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Escherichia coli*) y 12 casos de encefalitis viral (zika 6, herpes 3, enterovirus 2 y dengue 1)⁽³⁶⁾.

Teniendo en cuenta la distribución diferencial de la etiología de las encefalitis infecciosas atendiendo a la localización geográfica, es importante considerar la epidemiología local del departamento del Huila y la región sur colombiana donde arbovirus como el dengue son de circulación endémica. A este respecto y teniendo en cuenta que la herramienta principal para el diagnóstico etiológico en este estudio fue la determinación de PCR múltiple, la cual no incluye la identificación de este virus; sin embargo, el criterio clínico en algunos casos llevó a la realización de PCR individual para dengue en líquido cefalorraquídeo, logrando identificar 4 casos de encefalitis por dengue, correspondiente al 4.24% de los pacientes incluidos en el estudio. De acuerdo al estudio de Hasbun y colaboradores, los arbovirus sólo se diagnosticaron en niños mayores de 1 año, con un número de casos de 36, correspondiente a 0.54% del total de casos de encefalitis incluidos en el estudio.

Los niños con etiologías arbovirales presentaron una mayor duración de la estancia (5,8 días), mayor mortalidad (2,78%) y tasas de reingreso (2,78%), muy probablemente debido al sesgo diagnóstico⁽³⁵⁾; en este estudio no fue posible llegar a estas conclusiones ya que no corresponde a un análisis de riesgos; sin embargo, si vale la pena resaltar la importancia de los arbovirus en la región.

Comparativamente, este trabajo observó que 47.87% de los pacientes recibieron tratamiento antibiótico, 27.66% de los casos fueron tratados con antivirales y solamente 2.1% de los pacientes recibieron antifúngicos, en contraste con algunos datos en la literatura reportan que la terapia con antibióticos fue frecuente en todos

los grupos de edad (92,2%), la terapia antiviral se utilizó con menos frecuencia (31,1%), rara vez se utilizaron antifúngicos (1,2%) ⁽³⁵⁾.

En lo relacionado con terapias complementarias, este estudio reporta un mayor uso de glucocorticoides (17.02%); además se registra uso de otras terapias complementarias como inmunoglobulina endovenosa en el 3.19% de los pacientes y solo un caso requirió uso de plasmaféresis, en comparación con otros estudios en los cuales solo el 8,1% de los pacientes recibieron esteroides como parte de su tratamiento y no se reporta uso de inmunoglobulina intravenosa ni plasmaféresis ⁽³⁵⁾.

Referente a la duración media de la estancia hospitalaria, se registran datos muy divergentes de lo reportado en la literatura, con promedio de estancia general fue de 10 días, mientras algunos artículos reportan promedios de estancia de 2 días ⁽³⁵⁾; el requerimiento de estancia en unidad de cuidados intensivos del presente estudio fue de 27.6%, con un promedio de días de estancia de 9.3 días; el estudio de Hasbun y colaboradores no reporta datos acerca de estancia en unidad de cuidado intensivo ⁽³⁵⁾. Por otro lado, el estudio de Bagdure y colaboradores, reporta una media de estancia hospitalaria de 16 días (RIC 5-441) y 40% de requerimiento de unidad de cuidado intensivo ⁽²⁹⁾.

Se registró un caso de mortalidad en el periodo de estudio, lo que corresponde a un porcentaje aproximado al 1%, solo un poco por encima de lo reportado por Hasbun y colaboradores, quienes registraron una mortalidad de 0.53% ⁽³⁵⁾. Sin embargo, los datos acerca de la mortalidad de esta entidad son muy variados; En Estados Unidos se registra una mortalidad entre el 5 al 20% ⁽¹⁵⁾, mientras en Australia y Nueva Zelanda se reporta una mortalidad de 4,6% ⁽¹²⁾.

Nuestro estudio tuvo varias ventajas. Antes que nada, este es el primer estudio que caracteriza la demografía, características clínicas y etiología de las encefalitis infecciosas en la región sur colombiana. A pesar de estas ventajas, nuestro estudio tuvo varias limitaciones. En primer lugar, el reducido tamaño de la muestra. En segundo lugar, la inclusión de datos de un solo centro de atención y finalmente la falta de un análisis multivariado que permita la asociación de etiologías y resultados.

8. CONCLUSIONES

La encefalitis infecciosa es una patología poco frecuente que aun representa un desafío diagnóstico para el personal médico, a pesar del avance de los métodos diagnósticos, en la gran mayoría de los casos no se logra el diagnóstico etiológico.

Existe un leve predominio del género masculino; la procedencia en la mayoría de los casos corresponde al área urbana y afiliación subsidiada al sistema de salud.

La mayoría de los casos de encefalitis ocurren en pacientes sanos, sin evidencia comorbilidades o factores de riesgo.

Dentro de las causas identificadas, los virus representan el mayor porcentaje, siendo el enterovirus el más frecuente, seguido de herpes virus tipo 6. Dada la epidemiología local, es importante tener un umbral bajo de sospecha diagnóstica para las arbovirosis.

La etiología bacteriana representa una minoría de casos; sin embargo, cerca de la mitad de los pacientes son sometidos a tratamiento antibiótico.

A pesar de tener en la mayoría de los casos desenlaces favorables con mortalidad baja, la morbilidad aun es significativa, con estancia hospitalaria prolongada, requerimiento de cuidado intensivo en un cuarto de los pacientes.

Hacen falta estudios a mayor escala, con la inclusión de múltiples centros de atención y análisis multivariado del evento, que permitan una mejor caracterización de la patología.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Thompson C, Kneen R, Riordan A, Kelly D, Pollard AJ. Encephalitis in children. *Arch Dis Child*. 2011;150–61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21715390>
2. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Laming AS, Sejvar J, Bitnun A, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: Consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis*. 2013;57(8):1114–28.
3. Bloch KC, Glaser CA. Encephalitis Surveillance through the Emerging Infections Program, 1997-2010. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(9):1562-1567. doi:10.3201/eid2109.150295
4. Boucher A, Herrmann JL, Morand P, Buzel  R, Crabol Y, Stahl JP. Epidemiology of infectious encephalitis causes in 2016. 2017. *Med Mal Infect*. 2017 May;47(3):221-235. doi: 10.1016/j.medmal.2017.02.003. Epub 2017 Mar 22. PMID: 28341533.
5. Jain S, Patel B, Bhatt GC. Enteroviral encephalitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment advances. *Pathog Glob Health*. 2014;108(5):216–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25175874%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4153822>
6. Granerod J, Ambrose HE, Davies NWS, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, et al. Articles Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(12):835-44. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70222-X.56.
7. Arenas LA, Adolfo G, Miller U, Vélez AL. Epidemia de meningitis viral en. *Rev Salud Pública*. 2006;63–80.
8. Rincón Caballero OL, Aristizábal Bernal BH. Diagnóstico molecular de las infecciones neurológicas por herpes virus en pacientes de la ciudad de Medellín. *Med UPB*. 2012;31(2):181-92. <https://revistas.upb.edu.co/index.php/medicina/article/view/1701>
9. Tique V, Mattar S, Vergara O, Freire M, Illian E, Camargo F, et al. Epidemiological surveillance of herpesviral encephalitis in Cordoba, Colombia. *Rev Salud Pública*. 2016;18(4):581. <http://www.revistas.unal.edu.co/index.php/revsaludpublica/article/view/47517>
10. Hanson KE, Slechta ES, Killpack JA, Heyrend C, Lunt T, Daly JA, et al. Preclinical Assessment of a Fully Automated Multiplex PCR Panel for Detection of

Central Nervous System Pathogens. *J Clin Microbiol.* 2016 Mar;54(3):785-7. doi: 10.1128/JCM.02850-15. Epub 2015 Dec 30. PMID: 26719436; PMCID: PMC4767945.

11. Leber AL, Everhart K, Cullison J, Daly J, Holt S, Lephart P, et al. Panel for Detection of Bacteria, Viruses, and Yeast in Cerebrospinal Fluid Specimens. *J Clin Microbiol.* 2016 Sep;54(9):2251-61. doi: 10.1128/JCM.00730-16. Epub 2016 Jun 22. PMID: 27335149; PMCID: PMC5005480.

12. Britton PN, Eastwood K, Paterson B, Durrheim DN, Dale RC, Cheng AC, et al. Consensus guidelines for the investigation and management of encephalitis in adults and children in Australia and New Zealand. *Intern Med J.* 2015;45(5):563–76.

13. Castellanos J, Bello J, Velandia-Romero M. Manifestaciones neurológicas durante la infección por el virus del dengue, *Infectio*, Volume 18, 2014: 167-176, ISSN 0123-9392, <https://doi.org/10.1016/j.infect.2014.02.006>.

14. Boletín epidemiológico semanal: Informe de predicción climática para noviembre de 2021 en Colombia y propuesta de metodología de mapas de favorecimiento para el evento de dengue en Colombia. *Semana epidemiológica* 45, 7 al 13 de noviembre de 2021. Instituto Nacional de Salud. Páginas 12-13.

15. Téllez M, Villa MT, Barrero PR, Montoya JF. Encefalitis virales en pediatría. *Medicina (Buenos Aires)*. 2013; 73 (Supl. I): 83-92 ISSN 0025-7680.

16. Jonhson RT. Acute encephalitis. *Clin Infect Dis.* 1996; 23: 219-24.

17. 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. doi: 10.1086/589747.

18. Kolski H, Ford-Jones EL, Richardson S y col. Etiología de la encefalitis aguda infantil en The Hospital for Sick Children, Toronto, 1994-1995. *Clin Infect Dis.* 1998; 26: 398.

19. Bykowski J, Kruk P, Gold JJ, et al. Neuroimagen de encefalitis pediátrica aguda: serie de una sola institución como parte del proyecto de encefalitis de California. *Pediatr Neurol* 2015; 52: 606.

20. Glaser C, Long SS. Encephalitis. In: *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 4th ed. Elsevier Saunders, 2012: 297.

21. Beattie GC, Glaser CA, Sheriff H y col. Encefalitis con anomalías de los ganglios talámicos y basales: etiologías, neuroimagen y posible papel de los virus

respiratorios. Clin Infect Dis 2013; 56: 825.

22. Para TM, Soldatos A, Sheriff H, et al. Información sobre la encefalitis pediátrica por herpes simple de una cohorte de 21 niños del Proyecto de Encefalitis de California, 1998-2011. Pediatr Infect Dis J 2014; 33: 1287.

23. Parmar H, Ibrahim M. Infecciones intracraneales pediátricas. Neuroimagen Clin N Am 2012; 22: 707.

24. McIntyre PB, O'Brien KL, Greenwood B. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. Lancet. 2012; 380:1703-1711.

25. Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ. Meningitis bacteriana adquirida en la comunidad: estratificación del riesgo para el resultado clínico adverso y el efecto de la sincronización de los antibióticos. Ann Intern Med 129: 862–869. doi: 10.7326 / 0003-4819-129-11_Part_1-199812010-00004.

26. Miner JR, Heegaard W, Mapes A, Biros M. Presentation, time to antibiotics, and mortality of patients with bacterial meningitis at an urban county medical center. J Emerg Med. 2001;21(4):387-92. doi: 10.1016/s0736-4679(01)00407-3. PMID: 11728765.

27. Irani DN. Aseptic meningitis and viral myelitis. Neurol Clin. 2008;26(3):635-645.

28. Vigilancia por Laboratorio de aislamientos invasores de Streptococcus pneumoniae Colombia 2006-2018 SIREVA II (Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Responsables de Neumonías y Meningitis Bacterianas) Dirección Redes en Salud Pública Subdirección Laboratorio Nacional De Referencia Grupo de Microbiología 2019. Página 8.

29. Bagdure D, Custer JW, Rao S, Messacar K, Dominguez S, Beam BW, Bhutta A, Hospitalized Children with Encephalitis in United States: A PHIS Database Study, Pediatric Neurology. 2016;61:58-62. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.04.014. Epub 2016 May 6. PMID: 27353693.

30. López-Amor, L., Escudero, D., Fernández, J., Martín-Iglesias, L., Viña, L., Fernández-Suárez, J., Leal-Negredo, A., Leoz, B., Álvarez- García, L., Castelló-Abietar, C., Boga, JA y Vázquez, F. Diagnóstico de meningitis / encefalitis en UCI con sistema de PCR múltiple. ¿Es tiempo de cambio?. *Revista española de quimioterapia. Sociedad Española de Quimioterapia. 2019: 32 (3), 246–253.*

31. Martinez H, Cantú-Martinez L. Diagnostico y tratamiento de la encefalitis por herpes simple. Conceptos actuales. Rev Mex Neuroci. 2006;7(6):611–6.

32. Britton, P N, Dale, R C, Blyth, C C, Clark, J E, Crawford, N, Marshall, H, Elliott,

E J, Macartney, K, Booy, R, Jones, C A. The causes and clinical features of childhood encephalitis: a multicentre, prospective, cohort study. *Clinical Infectious Diseases*. 2019: 2517–2526. [https://doi-org.ezproxy.javeriana.edu.co / 10.1093 / cid / ciz685](https://doi-org.ezproxy.javeriana.edu.co/10.1093/cid/ciz685)

33. Organización Panamericana de la Salud. Informe de País del PAI. 2019, pag 1-2.

34. Conca N, Santolaya ME, Farfan M, Cofré F, Vergara A, Salazar L, Torres JP. Diagnóstico etiológico en meningitis y encefalitis por técnicas de biología molecular. *Revista Chilena de Pediatría*, vol. 87, 2016: 24-30

35. Hasbun R, Wootton S; Rosenthal N, Balada-Llasat JM, Chung J, Duff S, Bozzette S. Epidemiología de la meningitis y encefalitis en lactantes y niños en los Estados Unidos, 2011-2014, *The Pediatric Infectious Disease Journal*: 2019 - Volumen 38: 37-41 doi: 10.1097 / INF.0000000000002081

36. Salgado DM, Vega MR, Rodríguez JA, Niño A, Rodríguez R, Ortiz A, DeLaura I, Bosche I, Narváez CF. Clinical, laboratory and immune aspects of Zika virus-associated encephalitis in children. *International Journal of Infectious Diseases*.2019: 104-110