



# Libros Virtuales IntraMed



## Meningitis y Encefalitis

La meningitis o inflamación de las meninges se indentifica por las alteraciones el las características físico-químicas y del recuento de leucocitos en el líquido cefalorraquídeo (LCR), conjuntamente con manifestaciones clínicas de un síndrome meníngeo.

Existen diferentes formas de clasificación de las meningitis. Según la etiología se pueden considerar las causas infecciosas (virales, bacterianas, parasitarias, micóticas y tuberculosa) o no infecciosas. Teniendo en cuenta las características del LCR se pueden distinguir meningitis a LCR claro o asépticas (aquellas con pleocitosis linfocítica sin causa aparente en la evaluación inicial, Gram y cultivos de rutina) y las meningitis a LCR turbio o bacterianas.

Si bien la introducción de antibióticos y medidas de soporte han mejorado el curso de esta entidad, la morbimortalidad aún persiste elevada. La mortalidad oscila entre el 7-10% de los casos, pudiendo llegar hasta el 25% en adultos con comorbilidad.

### FISIOPATOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

El trastorno consiste esencialmente en la inflamación de la piamadre, aracnoides y del LCR que las rodea a lo largo de todo el neuroeje, incluyendo los ventrículos cerebrales. La meningitis de etiología bacteriana constituye el mejor ejemplo para describir esta patología.

La mayoría de los casos de meningitis bacterianas siguen un proceso de 4 pasos:

- 1) infección de la vía aérea superior
- 2) invasión de la sangre a punto de partida del foco respiratorio
- 3) siembre hematógena en meninges
- 4) inflamación de las meninges y el cerebro

La insuficiente capacidad de opsonización y fagocitosis del LCR hace que los organismos se multipliquen rápidamente, liberando endotoxinas o componentes de la pared bacteriana capaces de generar estímulo proinflamatorio en células de la glía y el endotelio. La migración de neutrófilos hacia la piamadre y el espacio subaracnoideo, produce un exudado subaracnoideo que se extiende

hacia la base de cráneo, las vainas de nervios craneales, raquídeos y espacios perivasculares de la corteza, pudiendo llegar incluso al bloqueo del espacio y así provocar hidrocefalia. La interleuquinas y citoquinas liberadas contribuyen a la disrupción de la barrera hematoencefálica (en especial TNF , IL-1e IL 6), alterando la permeabilidad y generando edema vasogénico que se suma al edema citotóxico generado por los radicales libres, proteasas y sustancias tóxicas locales. El proceso puede extenderse hacia el parénquima cerebral, generando el cuadro de meningoencefalitis.

Si el proceso inflamatorio descrito no es detenido rápida y efectivamente, se produce una profunda alteración del metabolismo cerebral y la autorregulación del flujo sanguíneo, con edema cerebral severo, caída de la presión de perfusión cerebral y edema intersticial por alteración en el proceso de reabsorción del LCR.

Ciertos factores del huésped condicionan una mayor susceptibilidad a padecer meningitis. Entre ellos cabe destacar: la edad, la inmunosupresión (HIV positivos, inmunodeficiencias congénitas, tratamiento corticoideo prolongado, esplenectomizados, déficits del complemento), el alcoholismo y la residencia en comunidades cerradas (ej: instituciones geriátricas)

### DIAGNÓSTICO

clínica de síndrome meníngeo
alteraciones del líquido cefalorraquídeo
datos epidemiológicos

#### 1- MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Ningún signo clínico es patognomónico de la meningitis. La presentación del cuadro dependerá de la edad del paciente, su condición inmunológica y el tiempo de evolución de los síntomas.

Clásicamente, las manifestaciones descritas se engloban dentro del llamado "Síndrome meníngeo", el cual está constituido por

síndromes asociados:

Sme de hipertensión endocraneana (HTE): cefalea (gravativa, difusa, rebelde a los antiinflamatorios, predominio matutino), vómitos, fotofobia, oftalmoplejía, bradicardia, edema de papila

Sme. de hipertensión endorraquídea e irritación meníngea: posición en gatillo de fusil, trastornos motores, sensitivos (hiperestesia), alteración de los ROT, contractura (rigidez de nuca que imposibilita tocar el pecho con el mentón, vientre en batea, signos de Kernig I y II, signos de Brudzinsky I y II)

Sme. encefalítico: alteraciones psíquicas, convulsiones, parálisis, confusión, estupor o coma, afasia, nistagmo, parálisis oculares

Sme. infeccioso: fiebre, eritema, púrpura, herpes simplex bucal peribucal, hepatoesplenomegalia, manifestaciones vasomotoras (raya meníngea de Trosseau)

No obstante las descripciones clásicas, la mayoría de los pacientes con meningitis suele presentar fiebre, cefalea holocraneana intensa y rigidez de nuca al examen físico.

### Modos de presentación y curso de la enfermedad:

afecciones agudas (< 24 hs): súbita instalación de los síntomas en horas, con rápido cuadro de hipotensión y falla multiorgánica, muchas veces fulminante. Típicamente se atribuye esta forma a la infección por meningococo, pero no sólo depende del agente etiológico sino de la capacidad de respuesta del huésped.

subagudas (1 a 7 días)

crónicas (4 semanas), con desarrollo progresivo e insidioso de los síntomas: es posible encontrar esta presentación en cuadros de tuberculosis, afecciones micóticas o carcinomatosis meníngeas. Cabe destacar que para hacer el diagnóstico de este tipo de meningitis se requieren síntomas y alteraciones del LCR de 4 semanas o más de existencia.

### Signos o condiciones asociadas:

manifestaciones cutáneas: existe variedad de lesiones posibles: púrpura o petequias (infecciosas o no), rash máculo-papular (virales), raya meníngea.

Convulsiones: se observan más en niños, pero también en adultos. Generalizadas o parciales.

foco deficitario neurológico: hemiparesia, cuadriparesia, parálisis facial, defectos del campo visual, etc

alteración del estado de conciencia: suele correlacionar con mal pronóstico

ataxia / pérdida de la audición: presumible laberintitis

infecciones sistémicas: celulitis, artritis séptica o neumonía, como foco primario o secundario de infección.

## 2- OBTENCIÓN DE MUESTRA DE LCR

FRENTE A UN DIAGNÓSTICO DE MENINGITIS EL ANÁLISIS DEL LCR CONSTITUYE EL PRINCIPAL ELEMENTO DIAGNÓSTICO, IDENTIFICANDO LA PRESENCIA O ESTADO INFECCIOSO DEL LÍQUIDO

Una forma de clasificar las meningitis se basa en las características físico-químicas y bacteriológicas del LCR, considerando las formas de meningitis a líquido claro y las formas a líquido turbio (bacterianas). La meningitis a líquido claro antiguamente se denominaba "aséptica", pero se ha dejado de lado esta expresión dado que se conoce que engloba a meningitis de diversas etiologías, con un común denominador: cultivos bacterianos negativos. Dentro de este grupo se pueden encontrar meningitis virales, micóticas, carcinomatosas, por drogas, etc. Posteriormente se desarrollará este punto.

### ¿Con qué objetivo debe obtenerse una muestra de LCR?

Para identificar la presencia de una agente infeccioso o la condición infecciosa del LCR en todo paciente con datos clínicos compatibles.

### Sitio de acceso y condiciones:

La punción lumbar (PL) es el procedimiento habitual para la obtención de LCR. Se realiza siempre bajo condiciones estériles, con paciente sentado o acostado en decúbito lateral, "enrollado sobre sí mismo", de manera tal que la cabeza se acerque a las rodillas. La zona de punción se encuentra entre los espacios intervertebrales L2 / L3 / L4, teniendo como referencia la línea bicrestílea. Se inyecta inicialmente anestésico local en la piel y tejido subcutáneo, para luego introducir una aguja de PL (20 G). No se debe olvidar tomar la presión de apertura, colocando una línea de suero estéril a la salida de la aguja, para poder medir los cm de agua que se eleva la columna de LCR.

La punción cisternal podrá ser realizada por médicos experimentados en casos de contraindicación para la lumbar.

## Contraindicaciones para la PL:

Absolutas: paciente en coma, presencia de edema de papila en el fondo de ojo, TAC o RMN que demuestre existencia de edema cerebral, angioma o tumor de la zona lumbar, infección del sitio de punción.

Relativas: coagulopatías (se requiere como mínimo 50.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> y RIN <2 para este procedimiento)

## Complicaciones de la PL:

cefalea post-punción: por disminución de la presión del LCR y tracción sobre estructuras sensibles al dolor. Se caracteriza por cefalea frontal u occipital dentro de las 24-48 hs de realizado el procedimiento, exacerbada por la posición erigida y que mejora en decúbito supino. Se puede asociar a náuseas, vómitos, tinnitus y alteraciones visuales. Se observa más frecuentemente en mujeres jóvenes. La mayoría de los casos son leves y resuelven espontáneamente en 24 hs, con reposo en cama y analgésicos.

dolor radicular: por irritación ante punción no direccionada en forma adecuada

hemorragia en los espacios meníngeos raquídeos: en caso de pacientes que han sido punzados teniendo < 50000 plaquetas/mm<sup>3</sup> o RIN >2 o protrombina > 13.5" o disfunción plaquetaria por uremia o alcoholismo.

Infección del sitio de punción: en los casos de técnica estéril imperfecta.

Comentario: durante algunos años se consideró la posibilidad que si un paciente tenía bacteriemia y en ese momento se realizaba una PL, cabía la posibilidad de hacer una "siembra" de dicha bacteriemia en el LCR, generando una meningitis (por lesión de capilares durante el procedimiento). Actualmente este concepto ha sido desterrado. Si un paciente tiene cuadro clínico de "pirogenemia" y queda la duda sobre la existencia de un cuadro meníngeo, se punza sin temor a "infectar" el LCR.

## ¿Cuándo solicitar una TAC de cerebro previa a la realización de la PL?

Sigue siendo una controversia si a todos los pacientes adultos con sospecha de meningitis se les debe solicitar una TC de cerebro de rutina previa a la realización de una PL. En EEUU la realización de este estudio es rutinaria en muchos centros, con el objetivo de identificar a los pacientes con masa intracerebral o marcado edema, en los cuales la realización de una PL podría derivar en una herniación cerebral. Un trabajo publicado por Hasburn y col evaluó en forma prospectiva a 301 adultos (edad promedio 40 años) con sospecha de men-

ingitis, considerando las características clínicas al ingreso (especialmente examen neurológico), comorbilidades, presencia de inmunocompromiso, datos de laboratorio y decisiones de manejo terapéutico instauradas, incluyendo la solicitud o no de TC de cerebro. El estudio arrojó datos interesantes:

ciertas condiciones clínicas al ingreso pueden predecir la necesidad o no de solicitar una TC previa a la PL: la edad mayor o igual a 60 años, la historia de enfermedad del SNC, la presencia de convulsiones en la semana previa al ingreso, el hallazgo de deterioro del sensorio, foco neurológico, parálisis facial o anomalías del campo visual. Estas características se asociaron a TC patológica. Según los autores, la ausencia de estas condiciones al ingreso tienen un valor predictivo negativo (VPN) del 97%.

el 78% de los pacientes fue sometido a una TC: la mayoría tenía lesión focal sin efecto de masa y sólo el 5% tenía clara contraindicación de PL por efecto de masa con edema cerebral en la TC.

las razones médicas del pedido de la TC previa a la PL fueron disímiles: 59% consideró la posibilidad de la existencia de una lesión focal, el 34% la solicitó porque lo consideró "de rutina" y el 5% para evitar problemas legales.

En este estudio se hizo fondo de ojo a 269 pacientes, encontrándose papiledema sólo en 1. La fundoscopia no se tomó en cuenta por considerar que no todos los médicos tienen la misma capacidad de ver correctamente el edema de papila o la alteración del latido venoso.

El tiempo promedio entre la admisión y la PL en los que fueron llevados a TC fue de 5.3 hs, siendo de 3 hs para los casos que no requirieron TC.

## ¿Existen situaciones donde la PL se puede omitir?

Las siguientes condiciones pueden llevar a la NO realización de una PL, aún con la sospecha de meningitis:

Paciente hemodinámicamente inestable y/o con deterioro de la mecánica ventilatoria. En esta condición se privilegian otras maniobras y conductas tendientes a la estabilización del paciente.

Signos y/o síntomas de hipertensión endocraneana

Antecedente de trastorno hemorrágico no corregible o presencia de diátesis hemorrágica.

Infección del sitio de punción e imposibilidad de realizar punción cisternal

Se toman hemocultivos, urocultivo y muestra de eventual lesión infecciosa en piel (ejemplo: flictena hemorrágica). A posteriori se inicia antibioticoterapia empírica. Si la causa del retaso de la PL se resuelve, se podrá hacer la punción más

tarde. Si bien los cultivos pueden ser negativos una vez iniciado el esquema antibiótico, la presencia de leucocitos, las alteraciones físico-químicas, el Gram y los test bacterianos rápidos podrán realizarse con relativa eficacia. Existe evidencia que indica que hasta luego de 24 hs de antibioticoterapia adecuada, el 38% de los casos tienen cultivos positivos. Es de suponer que si la PL se hace luego de 2 o 3 hs de iniciado el antibiótico, el resultado seguirá siendo positivo.

### ¿Cuándo repetir una PL?

después de un resultado negativo en la primera muestra y persiste la sospecha de meningitis: dado que la meningitis puede progresar muy rápidamente, un resultado inicial normal no debe impedir realizar una nueva PL horas o días después.

Cuando los cultivos son positivos con físico-químico inicial normal: se supone que la PL fue realizada en un estadio inicial de la agresión bacteriana, sin montar la respuesta inflamatoria.

Cuando después de 24-72 hs de instaurada la terapéutica no se observa mejoría clínica. Si el organismo etiológico se identifica nuevamente se deberá replantear el esquema antibiótico.

Si el agente etiológico es una bacteria resistente, bacilo gram negativo, micobacteria, hongo o espiroqueta se recomienda repetir la PL para valorar la evolución del LCR.

## 3- ANÁLISIS DEL LCR

### Características normales:

Aspecto: transparente, incoloro, cristal de roca
Tensión (presión de apertura): 7-17 cm de agua (acostado)*
Proteínas totales: 0.10 – 0.40 mg/dl (80% albúmina y 20% globulinas)
Glucosa: 0.50 – 0.75 mg/dl (50-60% del valor de la glucemia)
Cloruros: 700 – 750 mg/dl
Células: 0- 4 por mm <sup>3</sup> (linfocitos o monocitos)
Bacteriología (tinción de Gram y cultivo): estéril
* existen controversias sobre los valores estando el paciente sentado

### ¿Qué solicitar al laboratorio?

I.Análisis físico-químico: incluye descripción del aspecto y centrifugado, con dosaje de glucorraquia y proteinorraquia (la medición de cloro no suele usarse actualmente)

II.Recuento celular

III.Directo (tinciones de Gram, tinta china, Zhiel Nilssen)

IV.Cultivo: para gérmenes comunes y en casos de sospecha clínica se solicita para tuberculosis u hongos

V.Tests de antígenos bacterianos rápidos: se solicitan en casos de directo negativo con celularidad no definitiva (entre 50 y 500 células/mm<sup>3</sup>) o si el paciente tiene antecedentes de antibioticoterapia previa.

Dependiendo del caso, se podrá guardar o enviar muestras para VDRL, PCR virales, citología (búsqueda de neoplasias), examen parasitológico fresco o serologías específicas. De ser posible, es conveniente guardar muestra de LCR y suero congelado para diagnóstico retrospectivo o por si se presentaran dudas diagnósticas.

### Alteraciones:

En las meningitis a líquido claro el directo del Gram suele ser negativo, la glucorraquia normal, el cociente glucorraquia/ glucemia mayor de 0.4, la proteinorraquia es normal o no excede los 150 mg% y la cifra de leucocitos oscila entre 100-250 células/mm<sup>3</sup>, a predominio linfocítico. Sin embargo, se ha descrito que un 40% de las meningitis asépticas tienen predominio PMN en las primeras 12-24 hs de evolución y luego viran a pleocitosis linfocítica.

En las meningitis a líquido turbio el 70% de las tinciones de Gram arrojan resultados positivos, el cociente glucorraquia / glucemia es menor de 0.4, las proteínas superan los 170 mg% y la cifra de leucocitos oscila alrededor de 1000 células/mm<sup>3</sup>, a predominio polimorfonuclear.

Ha quedado en desuso la antigua denominación "meningitis decapitada", la cual hacía referencia a una meningitis bacteriana previamente tratada con antibióticos, en la cual se alteraban las características patológicas del LCR y simulaba una forma a líquido claro. No obstante, es necesario recordar que la antibioticoterapia previa a la PL constituye el 50% de las causas de meningitis con cultivo y directo del LCR negativo.

### Algunos datos a considerar:

el LCR debe ser evaluado rápidamente, ya que luego de 90 minutos los glóbulos blancos comienzan a destruirse

el 95% de la población NO tiene polimorfonucleares (PMN)

en el LCR, con lo cual la presencia de sólo un PMN debería poner en observación clínica a ese paciente. Como contraparte, considerar que el 5% de la población tiene PMN en LCR normalmente y entre el 30 a 90% de los casos de meningitis asépticas pueden tener PMN en las primeras 24-48 hs de la afección.

Es importante tener en cuenta el alto valor predictivo positivo de la presencia de PMN en LCR para el diagnóstico de meningitis.

El 1% de las meningitis bacterianas tiene LCR normal y ello implica peor pronóstico.

Si la PL fue traumática, el número total de células/mm<sup>3</sup> debería ser contado en una cámara contadora. Si el número de leucocitos comparado con el de los eritrocitos excede el valor de la sangre entera, entonces se considera la pleocitosis del LCR (recordar que la proporción en sangre es de 1 leucocito cada 700 hematíes)

Por cada 1000 hematíes/mm<sup>3</sup> en LCR se debe restar 1 mg% de proteínas totales

La probabilidad de ver bacterias en el directo dependerá del número de organismos presentes: 25% de los extendidos son positivos con valores iguales o menores a 10<sup>3</sup> UFC/ml, 60% son positivos con valores entre 10<sup>3</sup> y 10<sup>5</sup> UFC/ml y 97% son positivos con más de 10<sup>5</sup> UFC/ml.

El Gram puede tener falsos positivos por contaminación de la muestra, el vidrio del extendido o el colorante.

La solicitud de tinción con tinta china deberá solicitarse ante todo paciente con sospecha de inmunocompromiso.

### Tests de diagnóstico rápido:

Si bien no constituyen pruebas esenciales, constituyen una forma rápida de diagnóstico. Existen kits diagnósticos que utilizan la técnica de aglutinación del látex para identificar los antígenos polisacáridos de *H. Influenzae*, *N. Meningitidis*, *S. Pneumoniae*, *E.coli* K1 y subgrupo de estreptococo B. La aglutinación del latex es un método sensible y puede detectar bacterias no viables (por ejemplo, tras recibir antibióticos). Como ya fuera mencionado, se solicitan sólo en casos puntuales (ver laboratorio del LCR).

### 3- Estudios complementarios:

Al momento de evaluar a un paciente con sospecha de meningitis debemos considerar datos de laboratorio y estudios complementarios:

glucemia (en ayunas, en el momento de la extracción del LCR, para cociente glucorraquia / glucemia)

hemograma: buscar leucocitosis, leucopenia y plaquetopenia (especialmente en casos de diátesis hemorrágica)

ionograma plasmático: alteraciones de la osmolaridad plasmática serían perjudiciales para un SCN inflamado. Considerar síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIHAD) como potencial complicación.

Hemocultivos x 2: 50 a 80% de los hemocultivos son positivos en casos de meningitis bacteriana (según etiología)

Cultivo bacteriano o micótico de cualquier lesión o líquido sospechoso (no se recomienda cultivo de hisopado de fosas nasales o fauces del paciente ni del contacto)

serología para Toxoplasmosis, Chagas, VDRL, HIV.

ante la sospecha de enterovirus: materia fecal para procesamiento virológico

Reactantes de fase aguda: la proteína C reactiva (PCR) ha demostrado utilidad para evaluar la evolución del paciente. Se solicita de inicio y a los 7 días, siendo índice de pronóstico favorable su descenso progresivo.

Rx tórax – Rx senos paranasales según sospecha clínica

Fondo de ojo: deberá realizarse a todo paciente con sospecha de meningitis. El hallazgo de papiledema es poco sensible pero muy específico para detectar edema cerebral y riesgo de herniación al hacer la PL (ver más arriba)

TC de cerebro sin contraste: tema discutido previamente

TC de cerebro con contraste / RMN con gadolinio: en caso de colección parameníngea o absceso cerebral.

### 4- ETIOLOGÍAS Y ESQUEMAS EMPÍRICOS INICIALES SEGÚN GRUPO ETARIO:

Lo habitual es definir rápidamente el esquema antibiótico empírico, considerando el grupo etario del paciente, los resultados del análisis físico-químico y directo del LCR. El diagnóstico de meningitis bacteriana implica la cobertura antibiótica empírica. En casos donde el resultado del Gram es contundente (ej: diplococos gram negativos meningococo), se puede dirigir la terapéutica antibiótica y limitar el espectro antibiótico sólo a ese agente etiológico.

Si existe la clara sospecha que se trata de una meningitis a líquido claro, la terapéutica no requerirá de antibióticos, o bien se indicará tratamiento específico (ver en apartado de

consideraciones etiológicas). Si quedaran dudas, se cubrirá como bacteriana en forma empírica.

Edad / Características	Tratamiento Empírico	Etiología más probable
0-4 semanas	Cefalosporina 3ra. + Ampicilina	Strepto b, E.coli, listeria
4-12 semanas	Cefalosporina 3ra.	idem + neumococo, meningococo, Hib
3 meses- 18 años	Cefalosporina 3ra.	Neumococo, meningococo, Hib
18-50 años	Cefalosporina 3ra.	Neumococo, meningococo, Hib
mayor de 60 años	Cefalosporina 3ra. + Ampicilina	Neumococo, listeria, BGNeg.
fractura base cráneo	Cefalosporina 3ra.	Neumococo, Hib
TEC o neurocirugía	Vancomicina + Ceftazidime	Neumococo, estafilococo, pseudomonas
Derivación LCR	Vancomicina + Ceftazidime	Neumococo, estafilococo, pseudomonas
Inmunodeficiencia celular	Ceftazidime + Ampicilina	Listeria y BGNeg.

Una vez identificado el agente etiológico y su sensibilidad antibiótica, se ajustará el esquema en forma adecuada.

Si el paciente hubiera recibido antibiótico oral previo al diagnóstico y la bacteria responsable de la meningitis fuera sensible al mismo, NO se considerarán esos días como tratamiento eficaz. El tratamiento deberá ser endovenoso y por el tiempo adecuado.

Uso empírico de corticoides: Un estudio reciente randomizado, placebo-control, sobre 301 pacientes con sospecha de meningitis bacteriana demostró que la terapéutica adyuvante con dexametasona antes o conjuntamente con la primera dosis de antibióticos redujo el riesgo de evolución desfavorable de 25% a 15%, reduciendo la mortalidad del 15% al 7%. El mayor beneficio fue para pacientes con severidad intermedia, definida por Score de Glasgow al ingreso entre 11 y 8, y neumococo como agente etiológico. En el caso especial de meningitis por neumococo, los eventos desfavorables se redujeron del 52% al 26%, reduciendo la mortalidad de 34% a 14%. La dosis utilizada de dexametasona fue 10 mg cada 6hs por 4 días. Los efectos adversos por el uso de dexametasona no fueron significativos. A partir de estos datos recientes, del poco riesgo que tuvo el uso de corticoides y el gran beneficio obtenido, muchos autores recomiendan que todos los adultos con sospecha de meningitis bacteriana reciban

#### Uso de corticoides en meningitis

Siempre en casos por H. influenzae b  
Dudosa indicación en casos por S. pneumoniae  
No está demostrada su utilidad en N. Meningitidis\*

\* no aplicable en casos de evidente insuficiencia suprarrenal aguda

este esquema desde el primer momento del tratamiento, sin importar el germen causante o la severidad del cuadro clínico. Sin embargo, otros expertos recomiendan suspender la dexametasona en los casos donde la etiología no es neumococcica.

Cabe destacar que no existen estudios que avalen el uso de este esquema en meningitis con shock séptico ni en casos de insuficiencia suprarrenal asociada, dado que el paciente se beneficiaría con dosis fisiológicas de corticoides y en tiempo mayor a 4 días.

## 5- DOSIFICACIÓN DE ANTIBIÓTICOS ENDOVENOSOS PARA MENINGITIS BACTERIANAS

Antibiótico	Dosis
Penicilina G	4.000.000 U cada 4 hs.
Ampicilina	2 gr cada 4 hs.
Nafcilina	1.5-2 gr cada 4 hs.
Cloranfenicol	1-1.5 gr cada 6 hs.
Ceftriaxona	2 gr cada 12 hs.
Cefotaxime	2 gr cada 4 hs.
Ceftazidime	2 gr cada 8 hs.
Vancomicina	500 mg cada 6 hs.
Gentamicina	1-1.5 mg/kg cada 8 hs.
Amikacina	5 mg/kg cada 8 hs.

## 6- CONSIDERACIONES ETIOLÓGICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS

### Meningitis a LÍQUIDO CLARO

La meningitis a líquido claro es la forma más frecuente de meningitis, con síntomas que suelen ser leves, autolimitados,

de baja mortalidad y que no mayormente no requiere tratamiento específico.

La etiología predominante es la viral, de preferencia estival. Sin embargo algunos casos se presentan como cuadros graves, con compromiso encefálico y es allí donde el diagnóstico correcto y el tratamiento específico hacen a la evolución del paciente (ej: herpes simplex).

Entre las etiologías de meningitis asépticas debemos considerar:

Virales	Bacterianas
80% enterovirus (Coxsackie, Echo)	TBC
adenovirus	Treponema
CMV	Micoplasma
Mononucleosis	Leptospira
Arbovirus	Borrelia
herpes simple 1 y 2	Infecciones parameningeas (abscesos cerebrales, epidurales o empiemas subdurales)
herpes humano 6,7,8	
HIV	
Vzoster	
Coriomeningitis	
Parotiditis	
Otras	
Hongos	
Meningitis carcinomatosas	
vasculitis	
Reacciones de HS frente a vacunas o fármacos (sulfas, AINEs)	
Afecciones autoinmunes (LES, Bèchet)	

Para arribar al diagnóstico de certeza se requieren cultivos, técnicas de aislamiento o de biología molecular (PCR) que suelen ser dificultosas, no siempre disponibles y la mayoría de las veces innecesarias si consideramos el curso benigno de la mayoría de estas afecciones. Sin embargo, cuando existe firme sospecha de una entidad en particular como responsable del cuadro de meningitis aséptica y su evolución dependa del tratamiento a instaurar, todos los esfuerzos diagnósticos serán adecuados (ej: meningitis por TBC, sífilis, enfermedades autoinmunes o hipersensibilidad por drogas).

Finalmente, debemos considerar que la gran mayoría de las meningitis a líquido claro no requieren tratamiento específico y sólo ha sido demostrada la eficacia del aciclovir en casos de infección herpética primaria con síntomas neurológicos severos.

## Meningitis bacteriana

La meningitis bacteriana es una urgencia médica, con mortalidad global del 7-10% y secuelas neurológicas que oscilan

entre el 21 y 28%.

Dentro de las formas esporádicas adquiridas de la comunidad, el 75% de las etiologías son el *S.pneumoniae* y la *N.meningitidis*. Es una patología de distribución mundial, predominantemente invernal. En los últimos años el uso de vacunas y antibióticos han determinado cambios epidemiológicos importantes, con menor incidencia de HI tipo b, mayor número de adultos afectados y aumento de los casos de neumococos resistentes a la penicilina.

Por otro lado, existen formas adquiridas intrahospitalariamente (nosocomiales), en las cuales los principales factores de riesgo son la neurocirugía (68%), prótesis neuroquirúrgica (35%), déficit inmunológicos, historia de traumatismo encéfalo craneano reciente y rinorraquia. Los responsables son Bacilos Gram neg. (38%, mayoría pseudomona), *S. aureus* (9%), *S. coagulasa neg.* (9%) y *estreptococcus* (9%). En las meningitis adquiridas en la comunidad los bacilos Gram negativos (exceptuando el *H.influenzae*) causan menos del 3% de los casos. La mortalidad promedio oscila alrededor del 25%

Los factores de riesgo son la infecciones asociadas, siendo las vías de acceso a meninges la forma hematogena y por contiguidad desde focos endocraneales. En orden de frecuencia podemos nombrar a la otitis media aguda (26%), situaciones de inmunidad alterada (19%), alcoholismo (18%), neumonía (15%), sinusitis (12%), historia reciente o remota de traumatismo encéfalo craneano (13%), diabetes (10%) y rinorraquia (8%).

Los factores predisponentes son la colonización y posterior invasión de la nasofaringe, las fracturas de base de cráneo, los focos sistémicos distantes (infecciones urinarias, endocarditis) y los déficits inmunológicos del paciente (asplenia, déficit de complemento, HIV+, uso de corticoides sistémicos)

La mortalidad y la tasa de secuelas de la meningitis bacteriana dependerá de la edad y enfermedad de base del paciente. La mortalidad es menor en niños, con un rango del 3.8% para *H influenzae*, 7.5% para meningococo y 15% para neumococo. El 80% suele tener recuperación ad íntegram, aunque existe un 10% de pacientes que persisten con sordera unilateral, 5% bilateral, 4% retraso mental y 4% de convulsiones. En adultos las complicaciones son más comunes, con mortalidad que alcanza el 18 a 25% según los distintos estudios y las complicaciones se presentan en el 50% de los casos (15% de compromiso cerebrovascular, 14% edema cerebral, 11% hidrocefalia, 11% shock séptico, 8% CID, 3.5% distress respiratorio). La hipotensión, la alteración del estado mental y las convulsiones se consideran factores predictivos independientes asociados a mal pronóstico.

### a-Meningitis meningocócica

La *Neisseria meningitidis* es la responsable de este cuadro de presentación endemo-epidémica, que predomina en invierno-primavera, afectando un amplio rango etario (entre 13 y 64 años) y que desde 1991 se presenta con brotes cada vez más frecuentes. Es el principal patógeno causante de meningitis entre los 2 y 18 años. Según los polisacáridos de la cápsula existen 13 serogrupos distintos de *N. meningitidis*. El B y el C son los comunes en Europa y América, el A y C en Asia-África y se considera que el Y y W-135 están en aumento y ambos asociados a neumonía.

El contagio se produce por contacto directo o a través de secreciones nasofaríngeas de personas enfermas o portadores sanos (5-10% de la población), siendo el hombre es el único reservorio. Los individuos más susceptibles son los que tienen déficit en respuesta humoral, complemento, asplenia, patología crónica VASup., son fumadores o viven en condiciones de hacinamiento.

El período de incubación es de 2 a 10 días y suele relacionarse con cuadro de VASup. El inicio de los síntomas es brusco, con franco Sme meníngeo, fiebre de 39-40°C, compromiso del sensorio, excitación, lesiones dermatológicas (herpes labial, máculas-petequias-púrpura- necrosis cutánea), tendencia al shock y hemorragias (CID- W.Friederichsen en 5-20% de los casos). La evolución rápida y desfavorable, con fallo multi-orgánico en el término de horas, debe hacernos sospechar en primer lugar de meningococo y luego de neumococo.

El LCR es típico de meningitis bacteriana y el directo muestra la presencia de diplococos Gram negativos. Los hemocultivos suelen tener un 75% de rescate del germen y en casos de cultivos negativos la aglutinación del látex y la contraelectroforesis (CIEF) ayudan al diagnóstico.

La mortalidad oscila entre el 5 y 12 % aún con tratamiento adecuado, alcanzando hasta un 40% en casos de meningococemia y un 19% de secuelas neurológicas.

Tratamiento específico requiere Penicilina G endovenosa durante 7-10 días y en casos de alergia a penicilina se utiliza Ceftriaxona, Cefotaxime o Cloranfenicol.

La profilaxis se dará a todos aquellos que han tenido contacto directo con el enfermo o sus secreciones -sin importar los cultivos de naso-orofaringe-, dado que estos individuos tienen 400 a 800 veces más riesgo de contagio que el resto de la población. Se denomina contacto a toda aquella persona que estuvo como mínimo 20 hs semanales o más de 4 hs por día con el paciente, o que asistió en el manejo de las secreciones o la respiración boca a boca del paciente. Todos estos casos deberán recibir profilaxis.

Profilaxis contactos de meningococo	
Rifampicina	niños < 1 mes: 5mg/kg cada 12hs por 2 días niños > 1 mes: 10mg/kg cada 12hs por 2 días adultos: 600 mg cada 12hs por 2 días
Ciprofloxacina	adultos 500 md en dosis única
Ceftriaxona	< 15 años: 125 mg en dosis única IM >15 años: 250 mg en dosis única IM

La eficacia de las vacunas depende del serotipo. La que se dispone actualmente es cuadrivalente, con antígenos A, C, Y y W-135 (el B poco inmunogénico). Se recomienda vacunar a niños >2 años, pacientes con asplenia anatómica, funcional o con déficit de complemento. Es útil para el control de las epidemias. En nuestro país también existe la vacuna cubana (serotipos bc) y otra con serotipos a-c, con resultado dispares desde el punto de vista de la eficacia.

### **b-Meningitis neumocócica**

La meningitis por *Streptococo pneumoniae* es la forma más frecuente de meningitis en adultos. La vía de acceso es hematogena, ya sea desde focos distantes (ej. neumonía, endocarditis infecciosa) o por contiguidad, en relación a fístulas de LCR, fracturas de base de cráneo o neurocirugías. Afecta tanto a individuos inmunocompetentes como inmunocomprometidos y tiene mayor predisposición a la colonización la asistencia a guarderías, el uso de lactámicos y la inmunosupresión.

La clínica es la de un Sme meníngeo de evolución rápida y desfavorable, con frecuentes signos focales y compromiso de pares craneales. El LCR es también típicamente bacteriano y el directo muestra cocos Gram positivos en cadena. Los hemocultivos son positivos en el 40-60% de los casos y técnicas de IEF o coaglutinación pueden ayudar en los casos de cultivos negativos.

En lo que respecta al tratamiento antibiótico para neumococo, cabe destacar el aumento de la incidencia de casos resistentes a la penicilina. En EEUU se informa hasta un 15% de resistencia, motivo por el cual el esquema empírico inicial considera la vancomicina. En nuestro país los aislamientos de neumococo causantes de meningitis son resistentes en un 4%, pero considerando la tasa global de infección por neumococo (incluye sinusitis, neumonías, etc) llega a ser del 30%.

CIM de Penicilina < o igual 0.06 g/ml (sensible)  
-Peni G o ampi y de 2da. opción Cefalo 3ra. o cloranfenicol

CIM de Penicilina entre 0.12-1 g/ml (sensibilidad intermedia)

-Cefalo 3ra. y de 2da. opción Vancomicina

CIM de Penicilina > o igual a 2 g/ml (resistente)

-Vancomicina y de 2da. opción Imipinem

La mortalidad con tratamiento adecuado es del 19 al 26 %, con alto porcentaje de secuelas.

El tratamiento específico es con Penicilina G endovenosa a dosis que dependerán de la CIM de la bacteria aislada. Tabla 2.

Para la profilaxis el CDC recomienda vacunar a adultos inmunocompetentes asociados a mayor probabilidad de infección neumocócica (> 65 años, EPOC, insuf. cardíaca, IRC, rinorraquia, DBT, hepáticos, alcohólicos) o bien a los inmunocomprometidos (asplenas quirúrgicas o funcionales, HIV positivos, síndromes nefróticos, linfomas, mieloma, transplantados)

**c-H. Influenzae tipo b:** fue causa importante de meningitis entre las décadas del 60 y el 0. El advenimiento de la vacuna conjugada en los años '90 ha convertido a esta patología en muy infrecuente.

**d-Listeria monocitogenes:** Afecta a todos los grupos etarios, siendo causa frecuente de meningitis. De preferencia afecta a personas portadoras de enfermedades crónicas, mayores de 60 años y neonatos. Es un cocobacilo Gram+. El tratamiento requiere ampicilina y aminoglucósido (gentamicina) por 4 a 6 semanas. En alérgicos se utiliza trimetoprima / sulfametoxazol.

**e-Bacilos gram negativos:** Meningitis a Klebsiella, E.coli y Pseudomona se observan en relación con traumatismos de cráneo o post-neuroquirúrgico. El tratamiento es de 3 semanas y suele asociarse aminoglucósido.

**f-Estafilococos: S.** epidermidis suele relacionarse con derivaciones de LCR y S. aureus con osteomielitis, endocarditis infecciosa, celulitis, neurocirugías, prótesis endovasculares, sinusitis y neumonías. La mortalidad es alta. El tratamiento específico es con cefalosporinas de 3ra. (ceftriaxona) o vancomicina (Recordar que la cefalotina no pasa BHE). El agregado de rifampicina no ha demostrado utilidad, pero algunos autores la recomiendan o la utilizan una vez que se identificó al estafilococo en el aislamiento.

g-Naegleria y Acanthamoeba: Estas amebas se adquieren al nadar en agua de estanques, lagos y piletas. Los síntomas comienzan con síndrome meníngeo súbito, convulsiones y foco neurológico, pudiendo evolucionar mortalmente en el término de una semana. El LCR es semejante a una meningitis bacteriana aguda, por lo cual suelen recibir primero este tratamiento y sólo se arriba al diagnóstico si ante la sospecha se solicita un directo para detectar trofozoítos en el LCR NO centrifugado (Gram y cultivo son negativos). Tratamiento: Anfotericina B +/- Rifampicina

## h-MENINGITIS CRÓNICA:

Se define por la presencia de un Sme. meníngeo con LCR patológico que permanece alterado por más de 4 semanas. Los síntomas y signos son proteiformes (irritabilidad, cefalea, fiebre, deterioro del sensorio, rigidez de nuca), la pleocitosis del LCR no siempre está presente y en un tercio de los casos no se arriba a diagnóstico etiológico.

La etiología infecciosa dependerá del tipo de huésped. En huésped inmunocompetente puede deberse a TBC, brucelosis, sífilis, lepra, actinomicosis, nocardia, cisticercosis, micosis sistémicas, enf. de Lyme. En el huésped inmunocomprometido es más frecuente encontrar casos de TBC, criptococosis, CMV, toxoplasmosis y hongos oportunistas.

En el diagnóstico diferencial se deben considerar causas no infecciosas tales como sarcoidosis, vasculitis, LES, linfoma, infiltración carcinomatosa, HSA, meningitis crónica linfocitaria benigna y enf. de Bèchet.

### Meningitis tuberculosa

Es la forma más común de afección tuberculosa del SNC, por vía hematógona. En un 70% de las veces existe foco tuberculoso identificable. La mortalidad global es aproximadamente del 10%, pero el pronóstico es peor en niños menores de 2 años, ancianos y en el paciente HIV positivo.

Luego de días a semanas con cefalea intermitente, fiebre o febrícula vespertina, hiporexia, pérdida de peso, somnolencia y trastornos de la conducta se instala un sme.meníngeo con variable compromiso de pares III,IV,VI (base de cráneo), deterioro de la conciencia, foco y papiledema (20%).

El LCR presenta aumento de tensión, pudiendo ser claro o xantocrómico, con hiperproteíorraquia, hipogluorraquia, cloruros disminuídos y pleocitosis linfocítica entre 50-500 células. El Z-Neelsen suele ser negativo, dado el carácter paucibacilar de esta afección. Debe solicitarse cultivo (BACTEC).

Otros métodos diagnósticos a utilizar son la PCR del LCR e imágenes (TC, RMN con gadolinio).

El tratamiento incluye 4 drogas durante 2 meses y luego isoniazida y rifampicina hasta completar los 18 meses. Como complicaciones se puede observar hidrocefalia, ceguera, parálisis óculomotoras, aracnoiditis, trastornos psiquiátricos, convulsiones recurrentes, sordera, etc.

La mejor forma de prevenir cuadros neurológicos graves por TBC es mediante la vacuna BCG.

### **Meningitis criptocócica**

La criptococosis asociada al SIDA es una afección sistémica, aguda o subaguda, con elevado compromiso meningoencefálico. La padece el 5-10% de los pacientes con SIDA en el curso de su enfermedad, aunque en general acontece con recuentos de CD4 menores a 100/mm<sup>3</sup>. La sobrevida promedio posterior a esta afección es de 18 meses. Habitualmente el responsable es el *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans*, serotipo A.

La presentación de cualquier meningitis en un HIV+ suele ser tenue, con lo cual en cualquier cefalea con fiebre de más de 1 semana, se debe considerar hacer una PL.

En una serie de 114 pacientes del Hospital Muñiz, en el 96.5% se detectó cuadro infeccioso general (fiebre, astenia, pérdida de peso, anemia, hepatoesplenomegalia, adenopatías), el 90% tenía cuadro neurológico (cefalea persistente, vómitos, fotofobia o Sme. meníngeo incompleto), el 44% tenía síntomas respiratorios inespecíficos y el 6% tenía lesiones cutáneas de aspecto moluscoide.

El LCR se caracteriza por su elevada presión de apertura, celularidad menor a 20 cél/mm<sup>3</sup>, proteinorraquia ligeramente aumentada y glucorraquia normal. El directo con tinta china es positivo en el 80% y el cultivo positivo en el 90%; los hemocultivos por lisis-centrifugación son positivos en el 67% y el sedimento urinario es en un 30-40% positivo. La demostración del Ag. capsular en los fluidos orgánicos (sangre, LCR, orina) mediante aglutinación de látex o ELISA tiene alto rédito diagnóstico (alrededor del 95%).

Se relaciona con peor pronóstico:

Elevada presión de apertura LCR
Antigenemia y antigenorraquia > 1/1000
Numerosos sitios de cultivo positivo
Alteración de conciencia o HTE
< 8 cél/mm <sup>3</sup> en LCR
CD4 < 50/mm <sup>3</sup>

El tratamiento de elección es la Anfotericina B (EV) 0.7-0.8 mg/kg/día + 5 fluorocitosina (VO o EV) a 100 mg/kg/día por 2 semanas. De esta manera se logra un 80% de esterilización del LCR y se continúa con fluconazol 400 mg/día por 10 semanas. De segunda elección se puede utilizar Anfotericina B (EV) 0.8 mg/kg/día por 6-8 semanas, aunque conlleva a mayor riesgo de anemia grave y nefrotoxicidad. Otros esquemas utilizan sólo Fluconazol (VO o EV) 400-800 mg/día por 10-12 semanas o Fluconazol 1600 mg (EV) el 1er. día y luego 800 mg (VO o EV) por 12 semanas.

La evolución se controla por cultivo del LCR (el directo de tinta china puede seguir positivo luego de esterilizado el LCR) y posteriormente el paciente recibe profilaxis secundaria con 200 mg/día fluconazol de por vida.

## **CONCLUSIONES**

En todo paciente febril, con letargo, cefalea o confusión de brusca instalación y SIRS debe realizarse una punción lumbar.

Las primeras medidas deben enfocarse evitar el shock e iniciar el tratamiento empírico ATB correcto, tras una PL que debe ser inmediata.

El papiledema, foco neurológico, o coma requieren TAC previa urgente. Si demora la realización del estudio se instala el tratamiento empírico sin PL.

No se requieren PL repetidas si la evolución del paciente es favorable.

La prolongación de la fiebre, la aparición tardía de somnolencia, foco neurológico deben hacer sospechar complicaciones: empiema subdural, trombosis de senos, absceso encefálico, flebitis séptica o mastoiditis.

Todos los aislamientos de neumococo deben tener CIM. Donde haya alta incidencia de cepas resistentes se debe iniciar con Vancomicina + Cefalos 3ra. En los casos de alergia severa a penicilina se administrará vancomicina + rifampicina

## **Bibliografía:**

Lee B, Hsu S, Stasior D. "Medicina basada en la evidencia". Massachusetts General Hospital. Ed. Marban. 1999.

J. Benetucci y col. "SIDA y enfermedades asociadas". FUNDAI. 2da. edición. 2001.

Rosenstein N, Perkins B, Stephens D, Popovic T, Hughes J. "Meningococcal disease". NEJM 2001;344: 1378-88.

Adams R, Victor M, Ropper A. "Principios de Neurología". 6ta edición. 1999. Ed. Mc Graw-Hill. Interamericana.

Gilbert D, Moellering R, Sande M. "The Sanford Guide to antimicrobial therapy". 32° edición. 2000.

Isselbacher K, Braunwald E, Wilson J, Martin J, Fauci A. "Principios de Medicina Interna de Harrison". 13ra edición. Ed. Interamericana- Mc Graw- Hill. 1994.

Johnson P. "Aseptic meningitis". Up to date. 2002

Quagliarello V. "Epidemiology and pathogenesis of bacterial meningitis". Up to date. 2002.

Hasburn R, Abrahams J, Jekel J, et al. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. NEJM 2001; 345:1727-33.

Feigin R, McCracken JR, Klein J. Diagnosis and management of emningitis. Ped Inf Dis J, 1992;11:785-814.

Johnson K, Sexton D. Lumbar puncture: technique, indications, contraindications and complications. Up to date 2002.

Quagliarello V, Scheld M. Treatment of bacterial meningitis. NEJM 1997;336:708-716.

## ENCEFALITIS

Al referirnos a las infecciones del sistema nervioso central (SNC) hallamos distintos síndromes clínicos, los cuales abarcan desde la meningitis – tema ya abordado- la encefalitis (inflamación del parénquima cerebral) y la mielitis (inflamación de la médula espinal). En la práctica diaria los términos encefalomiелitis y meningoencefalitis suelen utilizarse en los casos donde los síntomas acompañantes se superponen. Ninguno de estos términos diferencia entre etiologías infecciosas primarias del SNC, postinfecciosas o parainfecciosas con desmielinización. Es por eso que al enfrentarnos con estos cuadros debemos tener en cuenta la gran variedad de diagnósticos diferenciales.

Se considera que en EEUU se registran por año 20.000 casos de encefalitis viral aguda, con una mortalidad del 5 al 20% y con un 20% de déficits neurológicos residuales. Sin embargo, es dificultoso establecer la verdadera incidencia de estos cuadros a raíz de la variabilidad de las presentaciones clínicas y la dificultad para arribar a los diagnósticos microbiológicamente documentados, aún con el invalorable aporte de las técnicas de diagnóstico molecular (Polimerasa Chain Reaction o PCR), las cuales han revolucionado el diagnóstico de las infecciones del SNC.

### 1- Etiología y FISIOPATOLOGÍA

Esta entidad puede ser causado por innumerable cantidad de agentes infecciosos. Usualmente son los virus los que se asocian a este tipo de cuadros encefalíticos; pero también deben ser consideradas bacterias, hongos y parásitos, los cuales originan los síntomas tanto en forma directa como indirecta. Tablas 1 y 2.

Las encefalitis virales constituyen el grupo etiológico más amplio en esta afección. En EEUU la principal causa de encefalitis aguda esporádica está dada por el herpes simplex, seguida por enterovirus (echovirus y coxackie) y arbovirus. Este último grupo incluye mayoritariamente a la encefalitis de St. Louis, la de California – con su variedad La Crosse muy frecuente y que afecta predominantemente a niños-, la encefalitis Equina del este y del oeste y más recientemente, a partir de una epidemia de 53 casos en Nueva York en 1999, la encefalitis del Oeste del Nilo (West Nile encephalitis). Resulta claro que en nuestro país no encontramos la misma distribución geográfica y estacional que en EEUU, pero sin lugar a dudas debemos reconocer la existencia de estas etiologías. En nuestro país, si bien no hay datos estadísticos, se deben considerar los aislamientos que tienen lugar en el Hospital Malbrán, centro de referencia en diagnóstico virológico. En verano la mayor incidencia corresponde a casos de enterovi-

rus, en primavera los paramixovirus tienen mayor frecuencia (parotiditis) y se considera que la presencia de encefalitis por herpes es endémica. Por otro lado, no debemos olvidar el compromiso del SNC de los virus relacionados a fiebres hemorrágicas, considerando en nuestro caso al virus Junín y la fiebre hemorrágica argentina.

La gravedad de la infección estará dada por las características del patógeno, los tipos celulares susceptibles de ser infectados y la inmunidad del huésped. La forma más frecuente de acceso del agente infeccioso al SNC es a través de la sangre, tal como sucede en la mayor parte de las infecciones virales y muy probablemente en casos de hongos, rickettsias y bacterias. El patógeno ingresa y se replica inicialmente en el tracto respiratorio (sarampión, paperas, varicela, tuberculosis, criptococo), el tracto gastrointestinal (poliovirus, listeria), el tracto genital (Herpes simplex), el tejido celular subcutáneo (virus transmitidos por artrópodos), las mucosas o excoriaciones de piel (virus Junín) o a través de los nervios periféricos ya sea vía anterógrada (rabia, poliomiéltis) o retrógrada (herpes simplex, varicela).

Dependiendo del sitio de afección se observarán los primeros síntomas y según la zona del SNC involucrada se manifestarán las alteraciones neurológicas. En casos de compromiso neuronal se presentarán convulsiones - focales o generalizadas- o bien la afectación selectiva de ciertos grupos neuronales podrá causar coma o paro respiratorio. La afección de la oligodendroglía llevará a desmielinización con consecuente disfunción neuronal y el edema cerebral será el principal responsable del deterioro del nivel de conciencia. Infiltrados meníngeos, perivasculares, vacuolización, células gigantes, cuerpos de inclusión neuronales, neuronofagia y cambios degenerativos son algunos de los hallazgos probables en los exámenes anatomopatológicos.

#### Causas virales de encefalomiéltis aguda

##### Infección directa

Encefalitis equina del este, oeste y venezolana  
 Encefalitis de St. Louis, del Oeste del Nilo, Japonesa  
 Paperas, Sarampión  
 Coriomeningitis linfocitaria, Lassa, Junín  
 Enterovirus, Poliovirus, Echovirus, Cocksakie, VHA  
 Rabia, Ébola, adenovirus  
 HIV, Herpes Simplex 1 y 2, Varicela-Zoster, CMV, VEBarr, Herpes humano 6

#### Causas no virales de encefalomiéltis aguda

Micoplasma pneumoniae  
 Listeria monocitogenes  
 Legionella pneumóphila (Enf. de los legionarios)  
 Brucelosis, Borrelia burgdorferi (Enf. de Lyme)  
 Bartonella henselae (Enf. arañazo del gato)  
 Rickettsias (fiebre Q)  
 Nocardia, Tuberculosis, Sífilis  
 Clamidia, Leptospirosis  
 Histoplasma, criptococo, Naegleria, Acanthamoeba  
 Toxoplasma, Plasmodium, Tripanosomiasis  
 Vasculitis, carcinomas, reacciones medicamentosas, Bechet, Enf. de Whipple

## 2- MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El Sme. encefalítico consiste en una enfermedad febril aguda, que usualmente se instala en horas, acompañada de síntomas y signos de afección del SNC. Usualmente hay pruebas positivas de afección meníngea a las cuales se añaden combinaciones en grado variable de convulsiones, delirio, confusión, estupor o coma, afasia, mutismo, hemiparesia, debilidad, asimetría de reflejos osteotendinosos, Babinski positivo, movimientos involuntarios, ataxia y afección de pares craneales.

No siempre es fácil el diagnóstico diferencial con la meningitis aséptica. Lo frecuente es que se interprete como meningitis a la cefalea, fiebre, fotofobia y rigidez de nuca, entendiendo que la presentación de otros síntomas neurológicos constituyen una meningoencefalitis. Es importante distinguir si existe o no función cerebral normal. Un paciente con meningitis puede estar irritado, letárgico o distraído por una fuerte cefalea, pero no tendrá alteración del estado mental, déficits motores, sensitivos, trastornos del habla o de los movimientos.

Las mielitis pueden ocurrir con o sin encefalitis. Si se presenta como mielitis transversa el cuadro clínico simula un Sme. de sección medular con debilidad, nivel sensitivo y trastornos esfinterianos; puede estar causado indirectamente por una vasculitis tuberculosa, sífilis o directamente por varicela o borrelia. La mielitis transversa posterior suele verse asociada más en el contexto del sarampión, la rubeola o una parotiditis. También hay presentaciones como la mielitis ascendente (parálisis flácida ascendente), poliomiéltis (sme. del asta anterior con dolor muscular), paraparesia espástica (causada por virus HTLV1- HIV), etc.

Las formas postinfecciosas de encefalomiéltis tienen lugar 2 a

12 días luego de la afección primaria viral, con un comienzo de los síntomas que suele ser abrupto. Los virus productores de estos cuadros son el sarampión, la rubeola, el virus de influenza, la varicela y el virus Epstein Barr. Se considera que estos trastornos constituyen una reacción inmunológica aunque no se descarta un mecanismo directo como responsable de los síntomas.

No se debe olvidar que ante un cuadro clínico que tenga algunas de las características antes mencionadas el interrogatorio detallado es muy importante. Se deberá recabar datos sobre tiempo de instalación de los síntomas, exantemas, afecciones del tracto respiratorio o gastrointestinales, otras enfermedades que puedan indicar el grado de inmunocompetencia del huésped, viajes, tipo de trabajo, picaduras de insectos o mordeduras y muerte de animales en la zona de procedencia del paciente (pájaros, caballos y roedores).

### 3- EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Si bien no contamos con laboratorios definitivos, los principales esfuerzos deberán centrarse en recabar datos que nos ayuden a establecer diagnósticos diferenciales y orientarnos hacia aquellas causas con tratamiento específico.

Hemograma: búsqueda de leucocitosis o leucopenia

Frotis de sangre periférica: linfocitos atípicos en mononucleosis, diagnóstico de plasmodium o tripanosomas

Amilasa: aumentada en parotiditis

RxTx: búsqueda de infiltrados pulmonares de micoplasma, legionella, clamidia, coriomeningitis

Físico-químico y recuento celular de LCR: pleocitosis variable (10 a 2000 cél/mm<sup>3</sup>) a predominio mononuclear con posibles primeras 24 hs. con polimorfonucleares. Puede ser útil un segundo LCR para ver evolutividad. La presencia de hematíes deberá orientar a compromiso herpético o de Naegleria. La proteinorraquia suele estar elevada. La glucorraquia sólo está descendida en casos de tuberculosis, hongos, bacterias o amebas.

Directo LCR: Gram (bacterias), Z-Neelsen (micobacterias), tinta china (criptococo), examen en fresco (amebas) y Giemsa (triplanosomas)

Cultivo LCR

PCR LCR para detección de ácidos nucleicos

Dosaje de anticuerpos específicos en suero y LCR, con seroconversión. Aglutininas frías para micoplasma y Monotest.

Electroencefalograma (EEG): permite localización de área afectada

TAC: descarta lesiones ocupantes de espacio

RMN: mejor visualización de médula espinal y áreas de desmielinización o edema tempranos

## 4- DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

### CAUSAS INFECCIOSAS OCUPANTES DE ESPACIO

Empiema subdural

Tromboflebitis de senos venosos

Abscesos cerebrales

Granulomas cerebrales

Toxoplasmosis y Chagas cerebral

### CAUSAS NO INFECCIOSAS

Paraneoplásica asociada a carcinoma de cél. Pequeñas de pulmón

Patología vascular: trombosis venosa cerebral, embolias, ACV, vasculitis del SNC

Microinfartos difusos por trastornos de la coagulación

Intoxicaciones: alcohol

Encefalopatía hepática

Hemorragia subaracnoidea

Sarcoidosis

## 5- TRATAMIENTO

En los casos de etiología no viral existen tratamientos específicos que deben ser iniciados empíricamente con la menor demora posible. En los casos virales, está demostrada la eficacia del tratamiento con aciclovir para herpes simplex y varicela-zoster, con ganciclovir o foscarnet en casos de encefalitis o mielitis por CMV y con terapia antirretroviral en casos de HIV neurológico. En ningún caso el tratamiento elimina la infección viral latente en el SNC.

Es fundamental el sostén hemodinámico, respiratorio y del medio interno en caso de ser necesario, evitando las convulsiones, el edema cerebral, la fiebre y la hipoxia tisular. Siempre se tendrá en cuenta que un paciente en coma por causa de encefalitis puede experimentar una marcada mejoría una vez instaurado el tratamiento específico.

## 6- CONSIDERACIONES ESPECIALES

### ENCEFALITIS HERPÉTICA

La encefalitis herpética aguda es la forma esporádica más frecuente y grave de las encefalitis virales agudas, sin distribución estacional, con una frecuencia en EE.UU de 1 caso cada 500.000 habitantes y con una cierta manifestación bifásica de edades, con afección sobre todo entre los 5 y 30 años y posteriormente a mayores de 50 años. La mortalidad alcanza el 70% sin el tratamiento adecuado y existe una alta tasa de anomalías neurológicas secuelas en los sobrevivientes. El virus más frecuente es el Herpes simplex tipo 1, aunque recientemente las descripciones a cerca del tipo 2 son más habituales.

En niños y adultos jóvenes, la infección primaria puede resultar en un cuadro encefalítico, presumiblemente porque un virus exógeno ingresa al sistema nervioso central y se disemina desde el bulbo olfatorio. En los adultos generalmente existe una primoinfección herpética antes del comienzo de los síntomas encefalíticos, demostrada tanto por la clínica como por serología. Los mecanismos mediante los cuales se desarrolla una replicación viral activa permanecen aún sin ser esclarecidos, siendo que las reactivaciones de infecciones latentes en los ganglios trigeminales podrían constituir una forma de ingreso al SNC.

Los síntomas de presentación comúnmente son los de una encefalitis aguda, con mayor tendencia a la afectación de lóbulos temporales y trastornos psiquiátricos asociados. Sin embargo, se han descrito casos de presentación atípica como la encefalitis recurrente, epilepsia, meningitis aséptica recurrente, demencia progresiva, amnesia o cambios de conducta que deben ser considerados dentro del espectro de la infección neurológica herpética.

El LCR muestra pleocitosis linfocítica similar al de una meningitis aséptica, aunque el hallazgo de eritrocitos puede orientarnos (refleja las características hemorrágicas de las lesiones herpéticas) o bien sucede que un 3 a 5% se presenta con LCR normal. El diagnóstico definitivo se basa en la demostración directa del virus, los antígenos o el ADN viral en LCR y/o en tejido cerebral obtenido por biopsia o autopsia. La técnica de PCR en LCR es el método de elección, ampliamente difundido, no invasivo, con 95% de sensibilidad y 100% de especificidad. Si bien confirmar el diagnóstico es una urgencia y la mayoría de los autores recomienda iniciar la administración de aciclovir endovenoso ante la mínima sospecha de herpes. La TC y RMN no son patognomónicas pero la afección de zonas íferomediales de lóbulos temporales con extensión insular y hacia zonas inferiores de lóbulos frontales es sugerente de compromiso herpético.

El tratamiento con aciclovir 10 mg/kg endovenoso cada 8

horas durante 2 a 3 semanas. Se han reportado casos de resistencia al aciclovir, siendo el foscarnet la única droga con demostrada eficacia en el tratamiento de la infección herpética resistente al aciclovir.

### ENTEROVIRUS

Bajo esta denominación se incluyen los virus Coxsackie A y B, poliovirus, echovirus y enterovirus del 68 al 71. La meningoencefalitis enteroviral suele ser un cuadro de buen pronóstico, a excepción del serotipo 71 que involucra una mayor mortalidad. Este serotipo fue el responsable de epidemias en Malasia, Japón y Taiwán entre 1997-1998. Las complicaciones más severas fueron cuadros de meningitis aséptica o encefalitis con miocarditis, edema agudo de pulmón y parálisis flácida aguda. En niños los principales síntomas fueron los de una romboencefalitis: mioclono, temblor, ataxia, compromiso de pares craneales, distress respiratorio, edema de pulmón neurogénico y coma, con un 14% de mortalidad. La RMN mostraba señales hiperintensas en T2 en el tronco del encéfalo.

### ENCEFALITIS POR VARICELA-ZOSTER

El zoster representa una reactivación espontánea de la infección por virus varicela-zoster (VZV) latente en las neuronas de los ganglios sensitivos después de la varicela (infección primaria). Al parecer, la reactivación depende del grado de inmunocompromiso del paciente, motivo por el cual es una afección más frecuente en ancianos e inmunosuprimidos (linfomas, transplantados, esplenectomizados y quienes hayan recibido radioterapia). El zoster puede afectar a cualquier dermatoma, pero los dermatomas torácicos de T5 a T10 son los sitios más frecuentes, seguido por las lesiones cérvicocraneanas. Con respecto al herpes craneal, tanto la forma oftálmica como la de compromisos de facial o de otros pares craneales, pueden complicarse con encefalitis, angeítis cerebral o raramente con mielitis torácica.

En cuanto a las formas clínicas, clásicamente se ha descrito que la encefalitis por VZV es un cuadro grave que sucede posteriormente al cuadro cutáneo pero se han reportado casos previos a la aparición de las vesículas e incluso con síntomas leves y recuperación ad íntegram. La angeítis cerebral corresponde a una angeítis granulomatosa que aparece 2 a 10 semanas luego del zoster oftálmico, con signos de foco o lesiones retinales, sin poderse establecer aún si el mecanismo subyacente es la agresión del virus o una reacción inmunológica tardía. El LCR también asemeja una meningitis aséptica, siendo lo distintivo el hallazgo de anticuerpos específicos y genoma viral por técnica de PCR.

El tratamiento del zoster cutáneo se basa en la administración de aciclovir dentro de las 48hs de inicio del cuadro,

---

---

a dosis de 800 mg vía oral 5 veces al día, con el objetivo de acelerar el tiempo de evolución de las vesículas y mitigar el dolor. Todos las formas oftálmicas deberán recibir aciclovir vía oral. En caso de formas diseminadas o encefalíticas se utilizará aciclovir endovenoso durante 10 días y en casos de angeítis se agregará corticoides. El tratamiento del dolor y la neuralgia postherpética serán abordados en el capítulo correspondiente.

#### **ENCEFALITIS DISEMINADA AGUDA** (Postinfecciosa, postexantemática, postvacunal)

Los signos y síntomas de una encefalitis se pueden presentar luego de un cuadro viral por varicela, sarampión, rubeola, influenza o vacunación antirrábica (antiguamente también por vacunación antivariólica).

Actualmente se considera que el proceso subyacente es inmunomediado, con una desmielinización en focos diseminados por todo el SNC (mielitis, cerebelitis, encefalitis), que tienden a ser confluentes, rodean a vénulas de mediano y pequeño calibre, permaneciendo indemnes axones y neuronas.

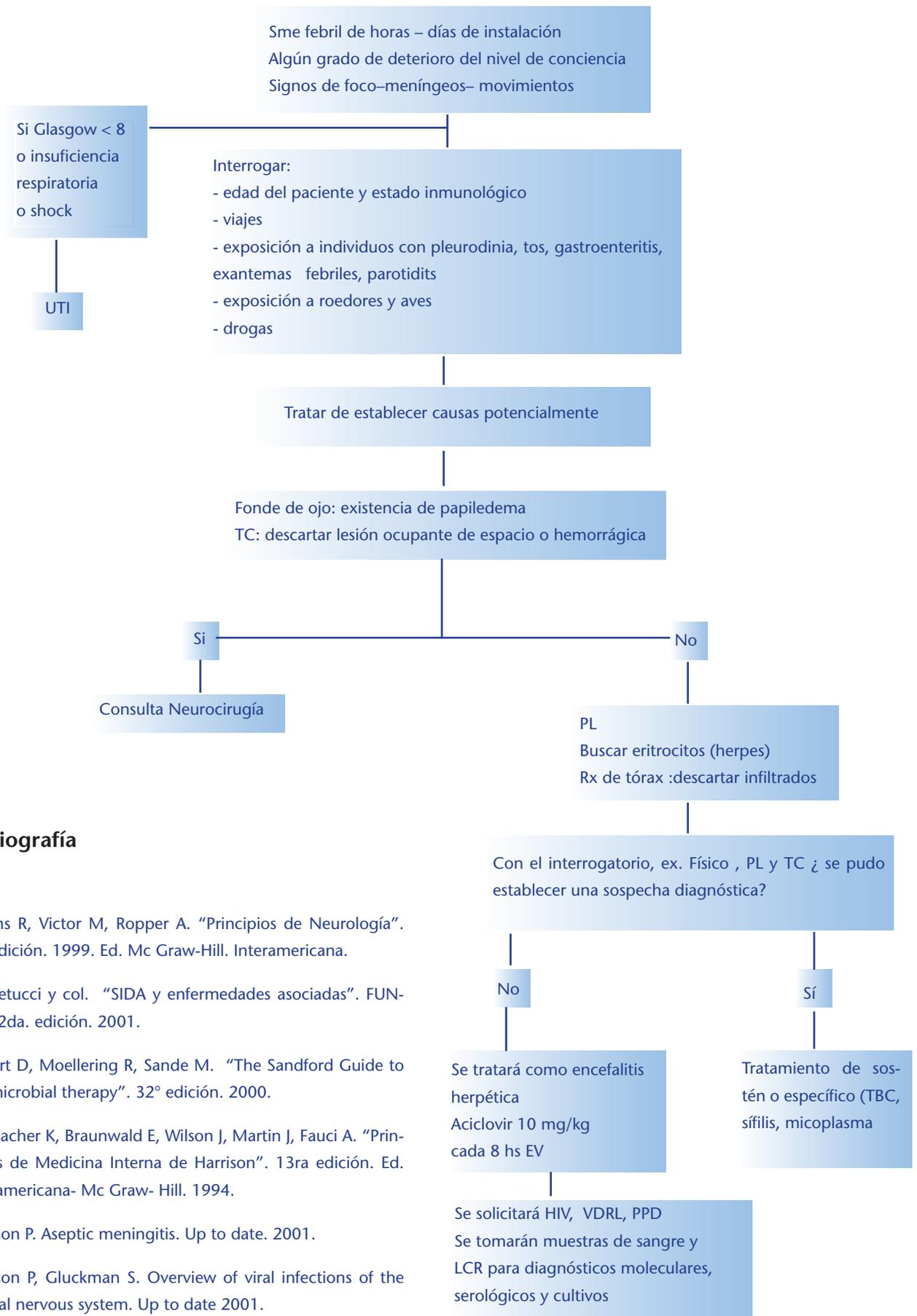
El cuadro suele comenzar unos días luego de instaurado el exantema (paradójicamente en un individuo que está mejor, afebril y con el exantema en atenuación), presentando grados variables de cambios de conducta, deterioro del sensorio y/o foco neurológico. No suelen tener fiebre ni leucocitosis, pero a veces es difícil distinguir si se está frente a una complicación neurológica por el virus (verdaderamente el paciente tiene una encefalitis viral) o si el cuadro es inmunomediado. En ambos casos el LCR demuestra alteraciones de una forma aséptica, debiéndose solicitar PCR y serologías virales en LCR para poder arribar al diagnóstico. No obstante, se han publicado casos que supuestamente correspondían a cuadros inmunomediados desmielinizantes y se detectó presencia viral por PCR en LCR. Evidentemente, este tema es motivo de permanente estudio. Como dato histórico, antes de la inmunización generalizada contra el sarampión, durante una epidemia se llegaba a detectar 1 caso de este tipo de encefalitis cada 1000 casos de sarampión, con una mortalidad del 10 al 20% y elevada tasa de secuelas neurológicas.

En lo que respecta a casos postvacunales, antiguamente se veían luego de la vacunación antivariólica (1 caso cada 4000 vacunaciones) y hasta no hace mucho tiempo por la antirrábica. La viruela ha sido erradicada, con lo cual los casos por antirrábica sólo quedaron limitados a aquellas vacunas que se hacían sobre sustrato de tejido encefálico de conejo con virus muerto (1 encefalomielitis cada 750 pacientes vacunados). En la actualidad se utilizan vacunas con virus fijo sobre células diploides humanas, casi totalmente libre de complicaciones neurológicas.

En general, el tratamiento para estos casos de encefalomielitis diseminada aguda es el uso de esteroides de alta potencia, que se deben administrar tan pronto como se sospeche

el diagnóstico. No ha habido pruebas controladas para este tratamiento. Algunos casos fulminantes han recurrido a la plasmaféresis y/o administración de inmunoglobulina endovenosa.

## ENFOQUE DEL PACIENTE CON SME. ENCEFALÍTICO



### Bibliografía

Adams R, Victor M, Ropper A. "Principios de Neurología". 6ta edición. 1999. Ed. Mc Graw-Hill. Interamericana.

J.Benetucci y col. "SIDA y enfermedades asociadas". FUN-DAI. 2da. edición. 2001.

Gilbert D, Moellering R, Sande M. "The Sanford Guide to antimicrobial therapy". 32ª edición. 2000.

Isselbacher K, Braunwald E, Wilson J, Martin J, Fauci A. "Principios de Medicina Interna de Harrison". 13ra edición. Ed. Interamericana- Mc Graw- Hill. 1994.

Johnson P. Aseptic meningitis. Up to date. 2001.

Johnson P, Gluckman S. Overview of viral infections of the central nervous system. Up to date 2001.

Isaacs S, Friedman H. Vaccinia virus as a vector for smallpox and other vaccination. Up to date 2001.

-Hinsoe V, Tyor W. Update on viral encephalitis. Curr Opin Neurol 2001,14 (3) 369-74.