



ARTÍCULO ORIGINAL

Identificación etiológica de agentes virales de la encefalitis aguda en Guadalajara, México, 2011-2015

Mayra L. Lúa¹, Arturo Plascencia², Patricia Paredes², Yaxsier de Armas³, Miguel Raygoza⁴, Erika Martínez⁵, Fernando Siller⁶, Iván Isidro Hernández⁴

- ¹ Departamento de Microbiología y Patología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México
- ² Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, México
- ³ Laboratorio de Biología Molecular del Hospital, Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri, La Habana, Cuba
- ⁴ Departamento de Microbiología y Patología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México
- ⁵ Unidad de Biología Molecular, Hospital Civil de Guadalajara, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México
- ⁶ Licenciatura en Bacteriología, Universidad Católica de Manizales, Manizales, Colombia

Introducción. La encefalitis viral aguda se define como un proceso inflamatorio asociado a disfunción neurológica con desenlace fatal o daño grave permanente. En México no se han hecho estudios de identificación directa de los agentes etiológicos causales de la encefalitis viral aguda.

Objetivo. Identificar mediante PCR en tiempo real los principales agentes virales causantes de encefalitis viral aguda en México.

Materiales y métodos. Se obtuvo el líquido cefalorraquídeo de pacientes con sospecha de encefalitis viral que ingresaron al servicio de urgencias del Hospital Civil Fray Antonio Alcalde. Se extrajeron ácidos nucleicos para identificar los patógenos mediante PCR y PCR con transcripción inversa en tiempo real.

Resultados. Se capturaron un total de 66 pacientes entre el 2011 y el 2014. En 16 de los casos (24 %) se identificó el agente viral y se encontró que el principal agente causal fue el enterovirus, con ocho casos (50 %), seguido del virus del herpes simple (HSV: 37 %), con seis casos, y el citomegalovirus (CMV: 12,5 %), con dos casos. El promedio de edad fue de 25 años (0-70 años). Los casos positivos predominaron en los varones (63,3 %) y se estableció un predominio estacional en otoño (37,5 %). La mayoría de los pacientes presentó fiebre (48,4 %) o cefalea (36,3 %) y, en menor proporción, convulsiones, confusión y debilidad muscular (30,3 %) seguidas de desorientación (28,75 %) y apatía (25,7 %). En dos de los casos se observó el signo de Kerning (3 %) y en otros dos, el signo de Brudzinski (3 %).

Conclusiones. La PCR en líquido cefalorraquídeo es una técnica de diagnóstico adecuada para la identificación de virus causales de encefalitis viral, lo cual permite prescribir los medicamentos específicos.

Palabras clave: encefalitis viral/etiología; enterovirus; simplexvirus; citomegalovirus; reacción en cadena de la polimerasa; líquido cefalorraquídeo; México.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3730>

Etiological identification of viral agents in acute encephalitis in Guadalajara, México, 2011-2015

Introduction: Viral encephalitis is a well-known inflammatory process associated with neurological dysfunction that might derive into severe brain damage or a fatal outcome. In México there is no epidemiological data that describes the prevalence of viral agents responsible for acute encephalitis.

Objective: To identify the main viral agents by real time PCR involved in acute encephalitis in Mexico.

Materials and methods: We obtained cerebral spinal fluid (CSF) samples from all patients with suspected viral encephalitis admitted to the emergency service of the *Hospital Civil de Guadalajara* "Fray Antonio Alcalde". To identify pathogens, we performed nucleic acid extraction using real-time PCR and RT-PCR.

Contribución de los autores:

Mayra L. Lúa y Erika Martínez: estandarización del panel diagnóstico por PCR en tiempo real y procesamiento de muestras
Arturo Plascencia: captación, manejo y seguimiento clínico de pacientes con encefalitis aguda

Patricia Paredes: control epidemiológico y captación de pacientes

Yaxsier de Armas: confirmación de casos positivos por PCR

Miguel Raygoza: análisis de datos

Fernando Siller: análisis de los casos de virus del Nilo occidental y de dengue

Iván Isidro Hernández: responsable del proyecto, gestión de financiación y asesoría en el montaje de técnicas

Todos los autores participaron en la escritura del manuscrito.

Results: Sixty-six patients were diagnosed with acute encephalitis from 2011 to 2014. A definitive viral etiological diagnosis was established in 16 patients (24%); the main causative agents were enteroviruses in 50% of the 16 positive samples, followed by herpes simplex virus (37%) and cytomegaloviruses (12.5%). Patients with encephalitis were predominantly male (63.3%) and a seasonal predominance was observed during autumn (37.5%). The main clinical characteristics in the acute encephalitis phase were fever (48.45) and cephalgia (36.3), followed by seizures, disorientation, and muscular weakness (30.3%). Kerning sign was present in two cases (3%) and other two cases presented Brudzinski's sign (3%).

Conclusions: CSF PCR is a suitable diagnostic technique for the identification of viral encephalitis caused by viral infections that allows an appropriate antiviral therapeutic treatment.

Key words: Encephalitis, viral/etiology; enterovirus; simplexvirus; cytomegalovirus; polymerase chain reaction; cerebrospinal fluid; México.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3730>

La encefalitis viral se define como un proceso inflamatorio asociado con disfunción neurológica que resulta en la muerte o en daños graves permanentes, incluidas alteraciones cognitivas y de conducta (1,2). Las infecciones del sistema nervioso central habitualmente se producen como una complicación de infecciones virales sistémicas y pocas pueden prevenirse con la vacunación masiva o individual; además, se cuenta con pocos tratamientos farmacológicos específicos (3). Los signos y síntomas de los pacientes con encefalitis viral son variables e incluyen alteración del estado mental, convulsiones, déficit neurológico focal, cefalea, fiebre, síntomas psiquiátricos o alteraciones cognitivas (4). La encefalitis viral está asociada con morbilidad y mortalidad significativas y usualmente requiere hospitalización. Muchos casos no se reportan a las autoridades de salud y son múltiples los agentes causales que, además, pocas veces logran ser identificados. La incidencia fluctúa entre 3,5 y 7,4 por cada 100.000 habitantes, y afecta a personas de todas las edades, aunque la incidencia es relativamente mayor en la población pediátrica, y afecta a los dos sexos con cierto predominio en hombres. Se distribuye mundialmente y no se registra predominio estacional. Para el diagnóstico es necesario obtener líquido cefalorraquídeo, lo cual es una limitante que afecta la posibilidad de prescribir el tratamiento más adecuado (5-7). Entre los agentes virales capaces de producirla se reportan más de 100 patógenos (8).

Correspondencia:

Iván Isidro Hernández, Departamento de Microbiología y Patología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Sierra Mojada 950, Colonia Independencia, Guadalajara, Jalisco, México
Teléfono: (52) 36990509; celular (52) 3339686903
ivanhzc21@yahoo.com.mx

Recibido: 08/12/16; aceptado: 12/09/17

En México se desconocen la prevalencia y la incidencia de la encefalitis viral aguda debido a que es una enfermedad infecciosa cuya notificación no es obligatoria; solo se registra en reportes de casos en los cuales no se identifican los agentes virales implicados. En el presente trabajo se estudió el líquido cefalorraquídeo mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (*Real Time Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) en pacientes con sospecha de encefalitis viral aguda admitidos en el Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Materiales y métodos

Pacientes

Se captaron 66 pacientes entre enero de 2011 y diciembre de 2014 con signos y síntomas sugestivos de encefalitis viral aguda atendidos en el servicio de urgencias del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Jalisco, México. Los principales criterios de inclusión de pacientes fueron las alteraciones del estado mental, el comportamiento, el estado de conciencia, así como los cambios en la personalidad, la letargia y la somnolencia en el curso de menos de 24 horas sin otra causa detectada. Entre los criterios secundarios se incluyó la presencia de fiebre (≥ 38 °C) durante las 72 horas previas a la hospitalización, las crisis convulsivas y los hallazgos neurológicos focales, así como el líquido cefalorraquídeo con un grado de alteración que no se correlacionara con la gravedad del cuadro, una pleocitosis de 5 WBC/mm³ o mayor, una resonancia magnética que revelara anomalía del parénquima cerebral o neuroimágenes que sugirieran la presencia de encefalitis, localización de la inflamación o encefalomiелitis diseminada aguda. Los casos con turbidez del líquido o cultivo bacteriano positivo se excluyeron del grupo de estudio.

Diseño del estudio

Todos los pacientes tenían menos de diez días de evolución a partir del inicio de los síntomas. Los principales síntomas fueron la fiebre de más de 38 °C, alteraciones de la conciencia y la conducta, alteraciones en el líquido cefalorraquídeo (se excluyeron aquellos con turbidez, daño traumático, intoxicación aguda por drogas o pesticidas), así como un historial previo de convulsiones e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Se generó una base de datos en Excel para su posterior exportación a paquetes estadísticos.

Análisis del líquido cefalorraquídeo

Las punciones lumbares para la obtención de líquido cefalorraquídeo se ajustaron a los estándares éticos del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Las muestras se enviaron al laboratorio para la extracción de los ácidos nucleicos virales y se almacenó una alícuota a -80 °C para posteriores análisis.

Extracción de ácidos nucleicos virales

La extracción de los ácidos nucleicos virales se hizo de manera automatizada en el equipo MagNAPure LC Roche Compact 2.0 con el estuche de extracción de ácidos nucleicos totales de referencia 03038505001; el procedimiento siguió las especificaciones del proveedor.

Transcripción inversa

Esta se hizo empleando la transcriptasa inversa del virus de la leucemia murina Moloney (*Moloney Murine Leukemia Virus Reverse Transcriptase*, M-MLV RT) (Invitrogen™, Cat # 28025-013), así como el inhibidor de ribonucleasas Recombinant RNasin® Ribonuclease Inhibitor, Promega (Cat. N2511). El procedimiento se llevó a cabo siguiendo las especificaciones del proveedor a partir de 5 µg de ARN total.

Iniciadores y sondas para la identificación de neurovirus

Las determinaciones se llevaron a cabo mediante PCR en tiempo real con sondas TaqMan®. Para la identificación de los neurovirus se usaron los iniciadores y las sondas descritas previamente para el citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein-Barr (EVB), el virus varicela-zóster (VZV), el virus de herpes humano tipo 6 (HHV- 6) y los enterovirus (HEV) (9), diseñados con el programa Primer Express™, versión 2.0, de Applied Biosystems®, en tanto que los iniciadores y las sondas para

el virus del herpes simple (HSV) se tomaron del protocolo validado de Spartan Bioscience®. Los del virus de influenza A se tomaron del protocolo de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) y, por último, para los del virus del Nilo occidental (WNV) se utilizó el estuche comercial de TIB MOLBIOL® # 40-0334-16, todos estos mencionados en el cuadro 1. Como control positivo interno se utilizó el gen de la gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) para determinar la presencia o ausencia de neurovirus. Los iniciadores y las sondas de Integrated DNA Technologies (IDT®) con calidad de cromatografía líquida de alta eficacia (*high performance liquid chromatography*, HPLC) (cuadro 1). Todos los controles positivos se adquirieron en vircell.

Los productos de cada juego de iniciador y sonda se validaron mediante PCR de punto final; con el programa *Basic Local Alignment and Search Tool* (BLAST) se comprobó que efectivamente los iniciadores flanquearan la región de interés y no reconocieran otra molécula diferente.

Se utilizó el equipo Light cycler® Nano de Roche para los estudios de diagnóstico viral y el LightCycler® TaqMan® Master para los ensayos de PCR en tiempo real con sondas TaqMan® (Roche, Cat No. 04 735 536 001), el cual contiene la enzima ADN polimerasa FastStart™ Taq DNA Polymerase, el tampón de reacción MgCl₂ y el trifosfato de desoxiadensina (*deoxyadenosine triphosphate*, dNTP). Las cantidades de los reactivos se ajustaron a las especificaciones del proveedor para un volumen total de 20 µl.

Tipificación del HSV-1 y el HSV-2

La discriminación entre el HSV-1 y el HSV-2 se hizo mediante PCR de punto final utilizando el estuche de Seegene Seeplex® Meningitis-V1 ACE Detection (V2.0) (# Cat MG6611) siguiendo las especificaciones del proveedor.

Análisis estadístico

El análisis estadístico descriptivo se hizo con el programa estadístico SPSS, versión 20.0.0. Para todos los análisis se consideró un nivel de significación de p<0,05.

Consideraciones éticas

El estudio se adhirió a los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y fue evaluado y aprobado por el Comité de Investigación, Bioética y Bioseguridad del Hospital Civil de Guadalajara-FAA, Jalisco, México. Los pacientes incorporados

Cuadro 1. Secuencia de iniciadores y sondas TaqMan® para la identificación de neurovirus

Virus	Blanco	Tamaño de amplicón (pb)	Secuencia de oligonucleótidos 5'-3' Sentido Antisentido Sonda	Posición de nucleótidos	Número de acceso a GenBank
HSV	Glicoproteína B	124	CGGTCAGCACCTTCATCGA CGCTGGACCTCCGTGTAGTC 6-FAM-CCACGAGATCAAGGA CAG CGG CC-BHQ1	1997-2015 2101-2120 2063-2085	JQ320080.1
CMV	Proteína MIE	76	AACTCAGCCTTCCCTAAGACCA GGGAGCACTGAGGCAAGTTC 6-FAM-CAA TGG CTG CAG TCA GGC CA TGG-BHQ1	2414-2435 2470-2489 2437-2459	M21295
EBV	BNTp143	74	GGAACCTGGTCATCCTTTGC ACGTGCATGGACCGGTTAAT 6-FAMCGCAGGCACTCGTACTGCCT(AS)-BHQ1	4679-4698 4733-4752 4700-4722	NC_001345
VZV	ORF38	82	AAGTTCCCCCGTTTCGC TGGACTTGAAGATGAACCTAATGAAGC 6-FAM-CCGCAACAACCTGCAGTATATATCGTCTCA-BHQ1	69313-69329 69368-69394 69336-69364	X04370
HHV-6	Gen ADN polimerasa	74	GAAGCAGCAATCGCAACACA ACAACATGTAACCTCGGTGTACGGT 6-FAM-AACCCGTGCGCCGCTCCC-BHQ1	57517-57536 57568-57590 57544-57561	NC_001664
EV	Gen 5'UTR ^e	148	CCCTGAATGCGGCTAATCC ARATTGTCACCATAAGCAGCCA 6-FAM CGGAACCGACTACTTTGGGTGTCCGTGTTT-BHQ_1	455-473 581-602 535-565	D00820
Influenza			GACCRATCCTGTCACCTCTGAC AGGGCATTYTGACAAKCGTCTA 6-FAM- TGCAGTCCTCGCTCACTGGGCACG-BHQ1		
VON			Kit de TIB MOLBIOL # 40-0334-16		

al estudio aceptaron su participación mediante la firma del consentimiento informado y, cuando se trataba de menores de 16 años de edad, los padres autorizaron su participación.

Resultados

Se captaron 66 muestras, de las cuales seis fueron positivas para el HSV, ocho para enterovirus y dos para CMV. Los pacientes provenían del servicio de urgencias y del área de infecto-pediatría del hospital, y su media de edad era de 16 años (figura 1).

Características clínicas y demográficas

Se analizaron los datos demográficos de los 66 pacientes (cuadro 2), incluidos aquellos que no fueron positivos para ningún agente viral. En el momento de ingreso al hospital los pacientes habían sido diagnosticados con una gran variedad de condiciones: parálisis flácida aguda, encefalitis viral, cefalea, neuroinfección, epilepsia y estado convulsivo.

Se observó un mayor número de casos en otoño (24/64; 37,5 %), aunque dichos pacientes no eran necesariamente positivos. Asimismo, hubo una leve mayoría de casos en hombres (42/66; 63,6 %) comparados con las mujeres (24/66; 36,3 %), incluso entre quienes sí estaban infectados por

un agente causal. El promedio de edad de los pacientes infectados fue de 25,5 años. La mediana de edad para los infectados por HSV fue de 4 (0-43 años), para los infectados por HEV fue de 7,5 (1-70 años) y para los infectados por CMV fue de 34 (28-40 años).

Se analizaron los datos clínicos (cuadro 3) de los 66 pacientes para establecer la frecuencia de la presentación de los síntomas importantes de la enfermedad: fiebre (48,4 %) y cefalea (36,3 %), los cuales son los principales síntomas de la triada para el diagnóstico presuntivo.

Los síntomas encefálicos y meníngeos se presentaron en menor proporción (cuadro 4), siendo la confusión, las convulsiones y la debilidad muscular los más frecuentes (30 % de los pacientes), seguidos de la desorientación (en 28,7 %). Solo dos de los pacientes presentaron el signo de Kerning y de Brudzinski (3 %) y únicamente un paciente falleció (1,5 %, por HEV).

Parámetros en el líquido cefalorraquídeo

Los parámetros evaluados en las muestras de líquido cefalorraquídeo se resumen en el cuadro 5. Se obtuvieron los datos de glucosa normal

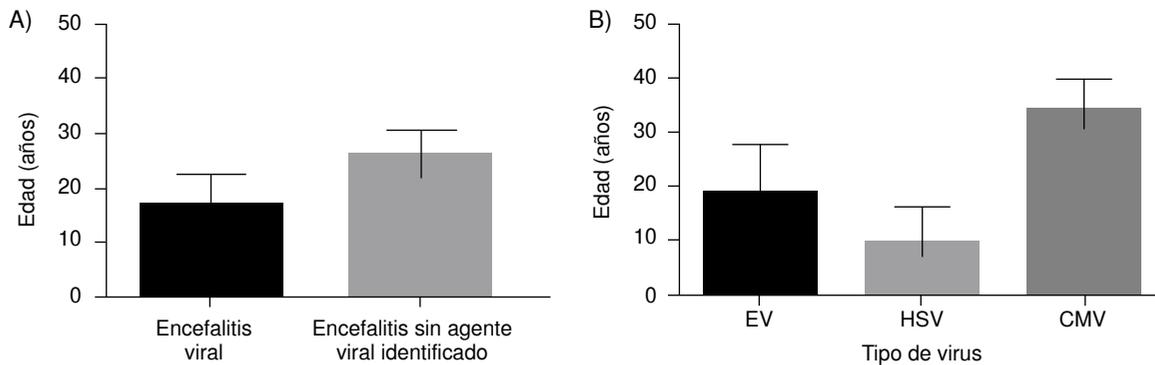


Figura 1. Distribución etaria de pacientes por grupo de estudio y virus identificado. Los datos se presentan como media y error estándar. **A.** Distribución de la edad por grupo de estudio. **B.** Distribución de la edad por tipo de virus identificado. EV: enterovirus, HSV: virus herpes simple, CMV: citomegalovirus

Cuadro 2. Distribución de datos demográficos de los 66 pacientes captados

Parámetro	Frecuencia o valor promedio	Rango o porcentaje	Virus en líquido cefalorraquídeo
Datos demográficos			
Sexo			
Masculino	42	63,6	10
Femenino	24	36,3	6
Edad (años)	25.49	0-70	18,26
Virus en líquido cefalorraquídeo			
Sí	16	24,24	
No	50	75,75	
HSV	6	37,5	
EV	8	50	
CMV	2	12,5	
Otro	0	-	
Estacionalidad			
Primavera	22	34,3	
Verano	2	3	
Otoño	24	37,5	
Invierno	16	25	

en ambos grupos de estudio, un aumento de las proteínas en los dos grupos, y aumento de leucocitos con predominio mononuclear en el grupo de encefalitis viral. Por último, la deshidrogenasa láctica (DHL) fue significativamente mayor ($p < 0,05$) en el grupo de encefalitis sin agente viral identificado. Los datos se presentan como media.

Tomografía axial computarizada

En 22 pacientes fue posible confirmar el diagnóstico mediante tomografía axial computarizada (figura 2), con la cual se detectaron zonas de inflamación y necrosis.

Discusión

La encefalitis en México está subdiagnosticada debido a dos circunstancias principales: la mayoría de las veces el cuadro clínico es confundido con

problemas psiquiátricos y no se identifican los patógenos en el líquido cefalorraquídeo por deficiencia en la implementación de herramientas diagnósticas moleculares efectivas y oportunas (PCR) en los hospitales. El reporte del agente causal de encefalitis no es obligatorio en el país, excepto en los casos de tuberculosis. Por ello, hasta la fecha no ha habido estudios de identificación directa del agente causal en los casos de encefalitis viral aguda mediante técnicas moleculares como la PCR. La PCR en tiempo real ha llegado a considerarse la prueba de referencia para el diagnóstico de infecciones virales (10). Existe un reporte de hace una década de un brote de enterovirus ECHO tipo 30 (11), sin embargo, en el estudio el diagnóstico se basó exclusivamente en la presentación clínica de la condición. También se encontró otro reporte en el norte de México en

Cuadro 3. Distribución de datos clínicos de pacientes con encefalitis

Parámetro	Frecuencia o valor promedio	Rango o porcentaje	Virus en líquido cefalorraquídeo n=16
Manifestaciones clínicas			
Fiebre	32/66	48,4	13 (92,8 %)
Erupción (roséola)	2/66	3	1 (7,1 %)
Amigdalitis	0	-	-
Dolor torácico	0	-	-
Mialgias	6/66	9,9	-
Cefalea	24/66	36,3	10 (71,4 %)
Diarrea	1/66	1,5	-
Náusea	0	-	-
Dolor abdominal	3/66	4,5	2 (14,3 %)
Linfadenopatía	1/66	1,5	1 (7,1 %)
Conjuntivitis	8/66	12,1	3 (21,4 %)
Complicaciones respiratorias	2/66	3	1 (7,1 %)
Fatiga	5/66	7,57	1 (7,1 %)

Cuadro 4. Datos encefálicos y meníngeos de los pacientes con encefalitis viral detectada

Datos encefálicos	Frecuencia o valor promedio	Rango o porcentaje	Virus en líquido cefalorraquídeo n=16
Apatía	17/66	25,7	4/16 (28,6 %)
Habla farfullada	8/66	12,1	2/16 (14,3 %)
Diplopía	2/66	1,5	1/16 (7,1 %)
Disartria	4/66	6	1/16 (7,1 %)
Desorientación	19/66	28,7	5/16 (35,7 %)
Confusión	20/66	30,3	7/16 (50 %)
Ataxia	11/66	16,6	2/16 (14,3 %)
Parálisis	8/66	12,1	1/16 (7,1 %)
Debilidad muscular	20/66	30,3	3/16 (21,4 %)
Irritabilidad	12/66	18,2	3/16 (21,4 %)
Somnolencia	10/66	15,5	1/16 (7,1 %)
Convulsiones	20/66	30,3	7/16 (50 %)
Agresividad	4/66	6	
Sopor	2/66	1,5	
Estupor	1/66	1,5	
Coma	1/66	1,5	
Muerte	1/66	1,5	
Hipotonía	4/66	6	
Hiperreflexia	4/66	6	
Tembor	3/66	4,54	
Datos meníngeos			
Rigidez de nuca	2/66	3	-
Dolor lumbar	1/66	1,5	-
Fotofobia	1/66	1,5	-
Signo de Kerning	2/66	3	2/16 (7,1 %)
Signo de Brudzinski	2/66	3	2/16 (7,1 %)

el cual se alude a la vigilancia de flavivirus (dengue y WNV) en pacientes con encefalitis; en dicho estudio el diagnóstico se hizo con la técnica de ELISA (12,13), método que no identifica de manera directa el patógeno causal, por lo que podía tratarse de anticuerpos de una infección previa.

Los resultados epidemiológicos relacionados con la identificación de agentes etiológicos en líquido cefalorraquídeo descritos en el presente estudio

conducen con lo reportado por otros grupos de investigación de distintos países. En el 24 % de las muestras recolectadas se identificó el agente viral en el líquido cefalorraquídeo, lo que coincide con el 22,9 % reportado en población polaca (14), en tanto que la identificación en población francesa se ha registrado en menos del 20% (15).

Entre los virus identificados el HEV fue el más frecuente, con ocho (50 %) casos de los 16 en

Cuadro 5. Parámetros bioquímicos de 66 pacientes con sospecha de encefalitis

Parámetro	Encefalitis viral n=16 (%)	Encefalitis sin agente viral identificado n=50 (%)
Glucosa en líquido cefalorraquídeo (mg/dl)	61,40 (31 %)	71,96 (46 %)
Proteínas totales en líquido cefalorraquídeo (mg/dl)	57,00 (38 %)	62,27 (44 %)
Leucocitos en líquido cefalorraquídeo (mm ³)	79,75 (25 %)	13,61 (36 %)
Mononucleares en líquido cefalorraquídeo (mm ³)	11,67 (38)	22,75 (40 %)
Leucocitos polimorfonucleares en líquido cefalorraquídeo (mm ³)	8,50 (25 %)	20,65 (34 %)
Deshidrogenasa láctica en líquido cefalorraquídeo	8 (25 %)	30,23 (34 %)

los que el agente viral se identificó. Estos datos son similares a lo reportado en el 2008, cuando las infecciones por HEV (coxsackie y echovirus) fueron las más comunes: en 80 % de los casos de infecciones del sistema nervioso central en población pediátrica, seguidos de las infecciones por HSV (16). La prevalencia de HEV en la población pediátrica obtenida en el presente estudio coincide con lo reportado por Li, *et al.*, en el 2015, en cuyo estudio, de los 13.206 pacientes analizados, 2.673 pacientes menores de 5 años de edad fueron positivos para HEV (17). Por último, con relación al sexo y la edad, nuestros resultados coinciden con reportes previos en los cuales el promedio de edad de pacientes con encefalitis viral fue de 18 años (24 %) en comparación con aquellos en los que no se identificó el agente (26 años, 76 %); el sexo masculino resultó más afectado (64 %), lo cual coincide con otro estudio que reportó 70 % de hombres afectados (18).

Las manifestaciones clínicas de la encefalitis viral son inespecíficas, aunque en ocasiones los pacientes presentan una constelación de signos frontales y temporales como afasia, cambios de personalidad y convulsiones focales, que sugieren el diagnóstico. El compromiso del estado de la conciencia, la fiebre, la cefalea, los cambios de personalidad, las convulsiones, los vómitos, la hemiparesia o la pérdida de memoria ocurren con la misma frecuencia observada en la encefalitis de otro origen. Los reportes sobre los signos y síntomas presentados por los pacientes son diversos, y en varios estudios se menciona que la mayoría de ellos presentó fiebre (80 %), cefalea (67 %) y, en mucha menor proporción, signos focales (<15 %) y fallecimientos (13,35%) (18). Lo observado en nuestros pacientes fue similar, aunque con menores frecuencias: fiebre (48,4 %) seguida de cefalea (36 %) y confusión y convulsiones (30 %). Solo dos de los pacientes presentaron el signo de Kerning y de Brudzinski (3 %) y solo un paciente falleció por encefalitis viral (1,5 %). Es importante señalar que en el estudio de Fica, *et al.*, en el 2005, se

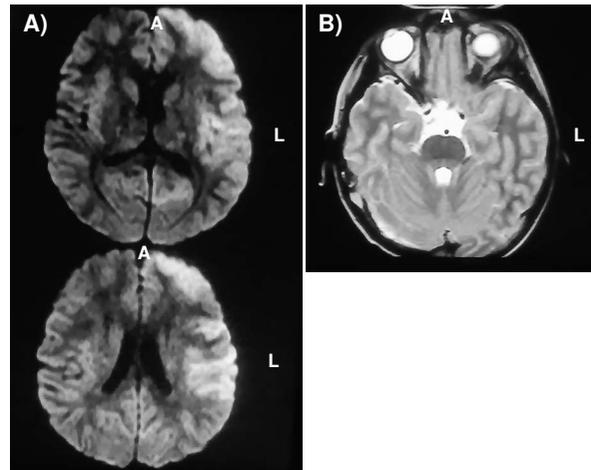


Figura 2. A. Paciente masculino de cinco años de edad con diagnóstico de encefalitis viral con imágenes hipertensas que comprometen la parte externa e inferior de los lóbulos frontal y temporal del lado izquierdo y parte del parietal, con leve incremento del tamaño de las astas posteriores de ventrículos laterales. **B.** En T2 se alcanza a visualizar la zona de necrosis de lóbulos temporales típicos de la encefalitis viral.

detectaron 15 casos de encefalitis en dos lugares de Chile al cabo de 14 años de estudio. En nuestro estudio se incluyeron 66 pacientes a lo largo de tres años (19). Los valores de pleocitosis siguen siendo controversiales para delimitar las infecciones del sistema nervioso central (20,21).

Es importante mencionar, además, que en la situación epidemiológica actual se deben considerar los virus del chikungunya y el Zika como nuevos agentes causales de encefalitis (22,23).

Una limitante del presente estudio fue la falta de estudios paraclínicos completos en todos los pacientes, lo cual hubiera permitido un análisis más amplio, así como los pocos estudios de imágenes diagnósticas, lo que hubiera permitido establecer más correlaciones con el agente etiológico identificado. Esta problemática no es exclusiva de México, pues incluso en muchos países desarrollados no se cuenta con estudios completos y en muchos casos no se identifica el agente etiológico (24).

Conflicto de intereses

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Financiación

La financiación del estudio corrió por cuenta de los propios autores.

Referencias

1. **Hamid JS, Meaney C, Crowcroft NS, Granerod J, Beyene J, UK Health Protection Agency Aetiology of Encephalitis Study Group.** Potential risk factors associated with human encephalitis: Application of canonical correlation analysis. *BMC Med Res Methodol.* 2011;11:120. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-11-120>
2. **Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, et al.** The management of encephalitis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;47:303-27. <https://doi.org/10.1086/589747>
3. **Stahl JP, Mailles A, Dacheux L, Morand P.** Epidemiology of viral encephalitis in 2011. *Med Mal Infect.* 2011;41:453-64. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2011.05.015>
4. **Somand D, Meuer W.** Central nervous system infections. *Emerg Med Clin North Am.* 2009;27:89-100. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2008.07.004>
5. **Mailles A, Stahl JP.** Infectious encephalitis in France in 2007: A national prospective study. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1838-47. <https://doi.org/10.1086/648419>
6. **Arroyo HA, Bologna R.** Viral encephalitis. *Rev Neurol.* 1997;142:912-9.
7. **Mace SE.** Central nervous system infections as a cause of an altered mental status? What is the pathogen growing in your central nervous system? *Emerg Med Clin North Am.* 2010;28:535-70. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2010.03.002>
8. **Cho TA, Mckendall RR.** Clinical approach to the syndromes of viral encephalitis, myelitis, and meningitis. *Handb Clin Neurol.* 2014;123:89-121. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53488-0.00004-3>
9. **Watzinger F, Suda M, Preuner S, Baumgartinger R, Ebner K, Baskova L, et al.** Real-time quantitative PCR assays for detection and monitoring of pathogenic human viruses in immunosuppressed pediatric patients. *J Clin Microbiol.* 2004;42:5189-98. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.11.5189-5198.2004>
10. **Debiasi RL, Tyler KL.** Molecular methods for diagnosis of viral encephalitis. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17:903-25. <https://doi.org/10.1128/CMR.17.4.903-925.2004>
11. **Rodríguez SR, Gómez BD, Pallansch M.** Brote epidémico de meningitis viral causado por virus Echo tipo 30. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1992;49:412-5.
12. **Rodríguez ML, Rodríguez DR, Blitvich BJ, López MA, Fernández-Salas I, Jiménez JR, et al.** Serologic surveillance for West Nile virus and other flaviviruses in febrile patients, encephalitic patients, and asymptomatic blood donors in northern México. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2010;10:151-7. <https://doi.org/10.1089/vbz.2008.0203>
13. **Velásquez-Pérez L, Ramírez-Crescencio MA.** Neurological disease surveillance and mandatory reporting: A trend and outcome of the national neurological institute of health in México city from 2005 to 2011. *Gac Med Mex.* 2014;150:540-51.
14. **Stankiewicz PI, Piotrowska A.** Meningitis and encephalitis in Poland in 2013. *Przegl Epidemiol.* 2015;69:229-34.
15. **Stahl JP, Mailles A.** What is new about epidemiology of acute infectious encephalitis? *Curr Opin Neurol.* 2014;27:337-41. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000097>
16. **Fitch MT, Abrahamian FM, Moran GJ, Talan DA.** Emergency department management of meningitis and encephalitis. *Infect Dis Clin of North Am.* 2008;22:33-52. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2007.10.001>
17. **Li W, Zhang X, Chen X, Cheng YP, Wu YD, Shu Q.** Epidemiology of childhood enterovirus infections in Hangzhou, China. *Virol J.* 2015;12:58. <https://doi.org/10.1186/s12985-015-0294-4>
18. **Flóres-González JC, Jordán-García I, Turón-Viñas E, Montero-Valladares C, Téllez-González C, Fernández-Carrión F, et al.** Etiología, presentación clínica y evolución neurológica de las encefalitis víricas graves en la edad pediátrica (estudio ECOVE). *Rev Neurol.* 2015;61:7-13.
19. **Fica A, Pérez C, Reyes P, Gallardo S, Calvo X, Salinas AM.** Serie clínica de 15 casos confirmados por reacción de polimerasa en cadena. *Rev Chil Infect.* 2005;22:38-46. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182005000100005>
20. **Hebant B, Miret N, Bouwyn JP, Delafosse E, Lefaucheur R.** Absence of pleocytosis in cerebrospinal fluid does not exclude herpes simplex virus encephalitis in elderly adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63:1278-9. <https://doi.org/10.1111/jgs.13493>
21. **Patel B, Bhatt GC, Kushwaha KP, Gore MM.** Japanese encephalitis presenting without cerebrospinal fluid pleocytosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34:1416. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000911>
22. **Doughty CT, Yawetz S, Lyons J.** Emerging causes of arbovirus encephalitis in North America: Powassan, Chikungunya, and Zika viruses. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17:12. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0724-3>
23. **Acevedo N, Waggoner J, Rodríguez M, Rivera L, Landivar J, Pinsky B, et al.** Zika virus, Chikungunya virus, and dengue virus in cerebrospinal fluid from adults with neurological manifestations, Guayaquil, Ecuador. *Front Microbiol.* 2017;8:42. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00042>
24. **Mailles A, Stahl JP, Bloch KC.** Update and new insights in encephalitis. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23: 607-13. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.05.002>